



# REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE LA REGIÓN DE MURCIA

SESIÓN EXTRAORDINARIA Y SOLEMNE DE RECEPCIÓN  
COMO ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

DISCURSO DE INGRESO

INNOVACIONES EN LA CIRUGÍA  
GINECOLÓGICA

POR EL

Dr. D. Aníbal Nieto Díaz



DISCURSO DE PRESENTACIÓN

POR LA

Excma. Sra. Dra. Dña. María Trinidad Herrero Ezquerro



5 de octubre de 2023

MURCIA





# DISCURSOS

LEÍDOS EN LA SESIÓN EXTRAORDINARIA Y SOLEMNE  
DE RECEPCIÓN COMO ACADÉMICO CORRESPONDIENTE,  
CELEBRADA POR LA

## REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE LA REGIÓN DE MURCIA

el día 5 de octubre 2023

### Discurso de ingreso

por el

Dr. D. Aníbal Nieto Díaz

### **‘Innovaciones en la Cirugía Ginecológica’**

### Discurso de presentación

por la

Excma. Sra. Dra. Dña. María Trinidad Herrero Ezquerro

Académica de Número. Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

*Edita:*



*Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia*

*Realización y producción:*

Juana Alegría (juanialeagriagarcia@gmail.com)

*Depósito Legal:*

MU 902-2023

# Índice:

- Discurso de presentación ..... 7
- Discurso de ingreso
  - Innovaciones en la Cirugía Ginecológica**..... 17
  - 2.1 Introducción y agradecimientos..... 19
  - 2.2 Algunas aportaciones destacadas en el ámbito científico y de la profesión..... 23
    - Paper Acta Scandinavica, 1997..... 24
    - Paper American Journal Obstetrics and Gynecology, 2013 ..... 25
    - Organización del 36 Congreso Nacional SEGO, 2011..... 25
    - Manual de texto de Obstetricia y Ginecología, 2022..... 25
  - 2.3 Justificación del tema elegido (Innovaciones en la Cirugía Ginecológica) ..... 51
  - 2.4 Cirugía V-NOTES..... 57
    - Introducción ..... 57
    - Historia del desarrollo de una nueva modalidad de cirugía..... 57
    - Descripción de la técnica V-NOTES..... 60
    - Beneficios y riesgos ..... 63
    - Histerectomía V-Notes ..... 66
    - Aportaciones a la especialidad ..... 68

2.5 Cirugía robótica en Ginecológica .....	69
– Introducción .....	69
– Componentes.....	73
– Ventajas y desventajas .....	79
– La robótica en procedimientos ginecológicos .....	81
– Entrenamiento y curva de aprendizaje.....	91
– Comentarios finales .....	93
2.6 Impacto en la Sociedad de la cirugía innovadora en Ginecología.....	99
2.7 La innovación cambia el modelo de trabajo .....	103
2.8 Conclusiones finales .....	105
2.9 Fuentes bibliográficas consultadas.....	107

# Discurso de presentación

por la

Excma. Sra. Dra. Dña. María Trinidad Herrero Ezquerro

Académica de Número. Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia





*Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia,  
Ilustrísimos y Excelentísimos, Sras. y Sres. Académicos,  
Autoridades, familia, queridos compañeros y compañeras, amigos y amigas,  
Señoras y Señores.*

Con la venia, Sr. Presidente.

Con gran alegría nos reunimos en el otoño de este año 2023, que comienza su ocaso, con el fin de brindarle luz a la tarde y al tiempo. He de confesar que cumplir el mandato de la Junta de Gobierno de presentar al **Ilustre doctor don Aníbal Nieto Díaz como Académico Correspondiente de esta bicentenaria institución**, me llenó de alegría y entusiasmo. Y fue así, porque ante la sola idea de cómo plasmar, de la mejor manera y en breves palabras, el *Curriculum vitae* de tan reconocido profesional de la medicina, mi espíritu denotó un optimismo irracional que puso a trabajar todas mis neuronas y las células de la glía. *Curriculum vitae* es una locución masculina que significa la carrera de la vida. E ilustrar la carrera, más bien el devenir, de una persona que irradia luz es ilusionante, pero es también un desafío. Y es que, en pocos minutos, debo escoger tan solo una relación representativa de sus datos personales, de su formación académica, de su actividad laboral y de sus méritos. Por ello, no habiendo modo de presentarlo todo, he debido seleccionar y elegir. De antemano, solicito su benevolencia si he omitido algún aspecto que alguien considere relevante.

El doctor Aníbal Nieto Díaz, catedrático de Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia, está vinculado al Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, siendo el jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia.

Este hombre tranquilo, de carácter afable y conciliador, al que Quevedo diría ‘a una pajarita pegado’, nació en la antigua *Al-Basit*, que en árabe se traduce como ‘el llano’. Es decir, nació en la vecina Albacete, cuando Murcia y Albacete eran todavía una Región. Sus padres, doña Nieves Díaz y don Aníbal Nieto, procedían de El Salobral. Su padre, también un hombre tranquilo, ejerció de guardia civil y de panadero y falleció tempranamente, a los 66 años. Su madre, de profesión sus labores, era una señora sensata con sentido común y práctico, que sobrevivió guerras, viudedad y supo salir de las dificultades con holgura, viviendo hasta los 98 años. El feliz matrimonio tuvo dos hijos, primero Nieves, y tres años después el pequeño, que sería grande, el doctor Aníbal Nieto Díaz.

Aníbal está casado con la doctora María Serra Sevilla, también albaceña de La Gineta, a la que conoce desde los 18 años. Como dice María, son compañeros de vida. Comparten el amor a sus hijos y nietos y también el placer de la compañía de los amigos. María y Aníbal coincidieron casi toda la carrera de Medicina en la Universidad de Murcia. Y, por supuesto, ambos hicieron la especialidad en el Hospital Universitario de La Paz, en Madrid. María, pediatría. Hasta 2015 vivieron en Alcalá de Henares. Tiene dos hijos, Laura y Aníbal, ambos farmacéuticos, que admiran a su padre y en él se miran observando el reflejo del esfuerzo y el espíritu de superación, que intentan imitar para alcanzar los logros del día a día. María y Aníbal tienen tres nietos, que son sus delicias: Sofía de 3 años, Samuel de 21 meses, y Mateo, de 1 año.

El profesor Nieto es de ideas claras y de convicciones firmes. En él, prima la lealtad que ofrece y que recibe de su familia y amigos. Cuida con esmero las relaciones humanas porque parafraseando a Baltasar Gracián: ‘La amistad multiplica lo bueno de la vida y divide los males’. Destacar a su amigo del Instituto, Juan Antonio Sánchez, de Pozo Cañada, a Juan Ángel Villanueva y Santos Sánchez de Alcalá o a sus amigos de la carrera, como los doctores Pablo Ramírez, Antonio Martínez Pastor o Carlos Más y muchos más que sería imposible incluir, o su creciente amistad con el presidente del Ilustre Colegio de Médicos, doctor Francisco Miralles, o sus innumerables compañeras y compañeros de trabajo como Francisco Barcelò, Conchi Carrascosa, Ramón García Galán o José Luis Montoya, entre otros muchos.

Estudio la carrea de Medicina y Cirugía en la Facultad de Medicina de Murcia, en cuya Licenciatura, en 1982, consiguió un gran nivel y éxito de calificaciones, obteniendo la media de Sobresaliente. En 1988, obtuvo el título de Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología emitido por el Ministerio de Educación y Ciencia. Y, habiendo obtenido el número 84 de más de 18.000 de los presentados al MIR, realizó la residencia en el Hospital Maternal Universitario La Paz. En 1992, defendió la tesis doctoral en la Universidad de Alcalá obteniendo la calificación de *Apto cum Laude* y el Premio Extraordinario.

Por su afán de conocer, más y más, en pro de las pacientes, en el año 2000 realizó el curso Europeo de Endoscopia Operatoria en la Université d'Auvergne, en Clermont-Ferrand (Francia). En el curso académico 2009-2010, realizó en Madrid, el curso de Máster en Docencia Universitaria con el fin de actualizar aspectos quizá menos desarrollados como las nuevas aplicaciones docentes de los avances tecnológicos. Desde punto de vista de la docencia universitaria, dentro de la escala docente, ha transitado por todas las etapas de promoción. Fue Profesor Asociado desde 1990 a 2010 en la Universidad de Alcalá; Profesor Encargado de curso (Obstetricia y Ginecología II) del Hospital Ramón y Cajal, los cursos 1993-1994 y 1999-2000; Profesor Responsable y Coordinador de la docencia teórico-práctica de la asignatura, los cursos 2005-2007.

Obtuvo la acreditación como Profesor Titular en 2008 (primer acreditado en España de Obstetricia y Ginecología) y en 2010 se incorporó en la Universidad de Alcalá, con plaza vinculada, FEA al Hospital Universitario Príncipe de Asturias, y, posteriormente en 2011, en la Universidad de Murcia, en comisión de Servicio, a tiempo completo: primero como jefe de Sección, pero desde 2013 como jefe de Servicio. En 2012, obtuvo la acreditación oficial de Catedrático y, en 2017, se incorporó, con Plaza Vinculada, al Departamento de Cirugía, Pediatría y Obstetricia y Ginecología, Área de Obstetricia y Ginecología, del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Asimismo, ha sido Vicedecano de Medicina en Alcalá de 2010 a 2011, cargo que tuvo que renunciar por su traslado a Murcia.

Ha participado y participa en docencia de pregrado y en diversos Másteres, es docente del Sistema de Formación MIR. Ha dirigido varios trabajos

fin de grado de Medicina y 19 tesis doctorales de su especialidad. Toda su labor docente está certificada por evaluaciones favorables del Programa Docente (ANECA/ACAP) del Programa de la Universidad de Alcalá y certificados de calidad docente excelente, a lo largo de los años con una satisfacción de los estudiantes de 4,8 sobre 5.

El profesor Nieto Díaz es el líder del grupo de investigación de Ginecología, Obstetricia y Reproducción Humana de la Universidad de Murcia, siendo, además, el coordinador del Grupo de Investigación 'Investigación en Ginecología, Reproducción y Medicina Materno-Fetal'. Es y ha sido responsable de múltiples proyectos de investigación, y participa en diversas redes de investigación internacionales, habiendo coordinado 29 proyectos de investigación, ensayos clínicos y contratos con empresas, especialmente proyectos competitivos regionales, nacionales u europeos. En su dilatada carrera ha impartido más de 100 conferencias científicas. Ha publicado 68 artículos internacionales, 127 nacionales y más de 400 presentaciones en congresos. Ha participado en 54 libros, siendo editor de 7 de ellos. Es destacable que tiene un índice H de 25 y un Factor de Impacto Personal de 204. Tiene 6 sexenios de investigación vivos, reconocidos por el Ministerio de Educación. De 1990 a 2005 fué *Temporary adviser del Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction of the World Health Organization*, específicamente en Programas de la OMS para países de Latinoamérica como Colombia, Guatemala.

Es miembro del Comité Ético de Investigación del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, desde 2013 y del Comité Científico de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, desde 2018 hasta 2022.

Ha sido galardonado en 11 ocasiones por su carrera y por sus logros profesionales. Y, además, en la actualidad es el director de la Cátedra de Reproducción Asistida TAHE y el presidente de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de la Región de Murcia.

El profesor Nieto Díaz es un docente de vocación temprana. Lo tenía muy claro desde el inicio, quería trabajar en la Universidad. Quería ser profesor de Universidad, clínico asistencial y en una especialidad médico-quirúrgica, como la Ginecología y Obstetricia. También quería ser investigador para

crear nuevo conocimiento. Y gestor, tanto unive sitario como clínico, y docente de pregrado y de postgrado, incluido el nivel de especialidad. Y como lo tenía claro, no cejó hasta conseguir su ideal y ser catedrático de universidad.

Todo su progreso ha sido sereno y con espíritu positivo. Y como su padre lo definía, citado literalmente, el profesor Nieto Díaz más que de temperamento tranquilo, es de ‘temperatura tranquila’. El doctor Aníbal Nieto es parco en palabras, exceptuando si se habla de tres temas que son fetiche: su trabajo, sus viajes y el fútbol. El fútbol ha sido su *hobby* por autonomasia y sigue practicándolo cada semana en Santiago de la Ribera. Asimismo, es asiduo a correr carreras populares, sobre todo aquellas que son benéficas. Las acaba todas, aunque no al nivel de su hija Laura, que es una campeona. Hablaríamos también de los bailes de salón que, como actividad de pareja, les gusta a los dos, a María y a Aníbal. Pero, aunque parece que concatenar los pasos no se le da mal, sigue siendo un empeño intermitente. Respecto a los viajes, es posible que haya dado la vuelta al mundo, tanto por placer como por razones de trabajo, en congresos y simposios, o como cuando tuvo responsabilidades en la Organización Mundial de la Salud, con especial relevancia sus visitas a Ginebra y a Colombia. Los periodos de descanso estival, sin embargo, prefiere pasarlas al fresco y disfrutar de la tranquilidad de las tierras asturianas.

Del antiguo Egipto al siglo XXI, un largo recorrido de Ginecología y Obstetricia.

Como el profesor Nieto nos va a ilustrar, con el fin de atender, prevenir y tratar las enfermedades del aparato reproductor femenino, el inicio de la historia de la cirugía ginecológica no es reciente. Debemos remontarnos a más de 3 milenios atrás, ya que se han encontrado papiros del antiguo Egipto, dónde se describen el manejo y pericia de los médicos especialistas en aspectos tanto ginecológicos como relacionados con el parto, constituyendo los primeros esbozos de cirugía ginecológica. Los griegos y romanos continuaron dichas técnicas y se han descubierto tímidos avances en la Edad Media pero que florecieron en el Renacimiento, con el desarrollo incipiente de la cirugía y la obstetricia sabiendo que se intervenía a mujeres para realizarles drenajes de quistes ováricos o la extirpación de tumores uterinos. No obstan-

te, el recato de algunas pacientes impidió su tratamiento, como es el caso de la inigualable Reina Isabel la católica quién, con solo 53 años, falleció el 26 de noviembre de 1504, por hidropesía causada probablemente por una neoplasia uterina. De todos modos, la cirugía ginecológica seguía ‘en pañales’, principalmente por las consecuencias incurables como las infecciones. Pero en 1650, en París, durante las frondas que enfrentó Luis XIV y, bajo la regencia de su madre, Ana de Austria, en el Hôtel Dieu, al costado de la catedral de Notre Dame, se inauguró una sala de partos que revolucionó la obstetricia al poder hacer prácticas y mejoras. Sus avances se fueron exportando a España y a Alemania. Asimismo, en la primera mitad del siglo XVIII, el anatomista y ‘pequeño-gran’ cirujano Jean-Louis Petit, inventor del torniquete, describió una técnica de extirpación quirúrgica de los tumores ováricos. Durante el siglo XIX, con los avances de la anestesia y la asepsia, profesionales de Europa y de Estados Unidos innovaron diversas técnicas desarrollando nuevos procedimientos para evitar hemorragias y asegurar la supervivencia y menor morbilidad en las pacientes. En 1929, en Alemania, el ginecólogo Ernst Wertheim implantó la histerectomía radical que se convirtió en referencia mundial durante décadas. Años más tarde, la cirugía mínimamente invasiva por laparoscopia y que permitía analizar el interior de la pelvis a través de una pequeña cámara, fue de gran interés para mejorar la calidad de vida de las pacientes. El siglo XXI, junto a las innovaciones tecnológicas del diagnóstico por imagen y de la diversificación de los modelos 3D, en ginecología se han desarrollado dos avances clave de gran interés: la cirugía transvaginal (V-NOTES) y la cirugía robótica que, al permitir una medicina personalizada con mínimas incisiones y con postoperatorios más leves, brinda mayor precisión limitando los riesgos y las complicaciones. En estas dos técnicas de vanguardia el profesor Nieto Díaz es un experto para satisfacción y seguridad de las mujeres de la Región de Murcia.

En su práctica diaria y en la investigación, el profesor Aníbal Nieto persigue y ha perseguido siempre el bienestar de las mujeres en todas las etapas de la vida, ocupándose de las enfermedades del aparato reproductor femenino, de los genitales internos y externos y de las mamas. Por convicción, desarrolla su trabajo siempre de forma personalzada, con delicadeza y respeto

absoluto, utilizando un enfoque integral y multidisciplinario, poniendo especial hincapié en la prevención y en la detección precoz de las enfermedades más prevalentes. Su grupo de investigación y todos los profesionales del servicio tratan de estar siempre al día de los últimos avances y de actualizarlos, con el fin de aplicar a cada paciente los tratamientos más novedosos que ayuden a la mejoría, evitando las complicaciones y las reacciones adversas. El ambiente en el Servicio de Ginecología y Obstetricia es de colaboración. Se percibe desde que se atraviesan las puertas de entrada. Y es que, un entorno laboral positivo con respeto, amabilidad y con confianza ya mejora la productividad y en este caso la calidad de vida de las pacientes. Además, de las instalaciones novedosas, la personalidad, el carácter conciliador y el liderazgo del profesor Aníbal Nieto es determinante para crear un lugar de trabajo en equipo, innovador, seguro y de confianza que potencie y reconozca el trabajo de todos los profesionales, teniendo siempre *in mente* el fin común, que no es otro que el bienestar de las pacientes. Determinante es el exquisito sentido del humor del profesor Nieto Díaz y su facilidad para extraer las características de cada persona e inmediatamente asignarle un apodo, que dicen que 'los clava'. Así, que ándense con cuidado porque, casi con toda seguridad, muchos de Ustedes tienen ya colgado un mote o sobrenombre.

En la sección de Obstetricia, su equipo se ocupa todos los aspectos relacionados no solo con el embarazo, sino también en tratamientos de fertilidad, seguimientos estrictos durante el embarazo, así como durante el parto y postparto, en el puerperio. En la de Ginecología, hacen especial hincapié a la prevención, al diagnóstico precoz y a los tratamientos: en la ginecología infantojuvenil, por ejemplo, la educación preventiva, las enfermedades de transmisión sexual o la anticoncepción; en la ginecología de mujeres adultas, las disfunciones menstruales, la infertilidad, las inflamaciones, las infecciones, la endometriosis, la amenorrea, la dismenorrea, la menorragia o el prolapso; en la ginecología tras la menopausia, en el climaterio, se preocupan de que esa etapa sea fisiológica y llevadera evitando sufrir síntomas y efectos indeseables; en la ginecología oncológica, siendo el cáncer de mama, de útero y el cáncer de ovarios los más prevalentes, en una labor coordinada con otros servicios. Y es que, como apuntara el genial Michael Jordan 'El talento gana



partidos, pero el trabajo en equipo y la inteligencia ganan campeonatos'. El profesor Aníbal Nieto ha ganado partidos y campeonatos y los que seguirá ganando día a día con su buen hacer, su preparación y su talante.

Pero todos estos logros, triunfos y éxitos no habrían sido posibles sin el apoyo, primero de sus padres y hermana Nieves, pero desde la temprana edad de los 18 años, la complicidad, comprensión y ayuda racional y emocional de una mujer excepcional, como es la doctora María Serra Sevilla.

Mi sincera enhorabuena al profesor Aníbal Nieto Díaz, a María y a sus hijos Laura y Aníbal, a sus nietos, que son el futuro, a sus amigos y compañeros, porque estoy convencida de que todas y todos estarán también disfrutando como si fuera un logro propio, compartido.

Con este resumen de su trayectoria vital, entendemos mejor el espíritu de nuestro nuevo Académico Correspondiente: ideas claras, constancia y perseverancia. Desde su etapa de estudiantes se ha preparado concienzudamente para disponer de las competencias necesarias con el fin de alcanzar sus objetivos, sin esperar reconocimientos. Porque aplica una de las máximas de Aristóteles '*La vida no es un juego, sólo hay felicidad donde hay virtud y esfuerzo serio*'. Y es que, con solo verle la cara sonriente, serena y relajada, entendemos que la vida del profesor Nieto Díaz debe ser dichosa. Y constatamos tanto el esfuerzo como la virtud que, aplicando la preparación constante y el rigor científico, en su labor cotidiana al frente del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, y como catedrático de dicha especialidad en la Universidad de Murcia, ha contribuido al progreso de su especialidad.

Por todo lo expuesto, en base a sus prolijos méritos personales y profesionales y a sus logros científicos, por su infatigable dedicación a mejorar la salud de las mujeres y, absolutamente convencida de que su prestigio acrecienta el de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, reitero públicamente que considero un privilegio el haber podido presentarles al Doctor don Aníbal Nieto Díaz como Académico Correspondiente de esta bicentenaria institución.

He dicho, Sr. Presidente.

Discurso de ingreso

**‘Innovaciones en la Cirugía Ginecológica’**

por el

**Dr. D. Aníbal Nieto Díaz**

Catedrático y Jefe del Servicio de Obstetricia y Ginecología  
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca  
Universidad de Murcia



## 2.1 Introducción y agradecimientos

*Excelentísimo Sr Presidente de la Real Academia de Medicina  
y Cirugía de la Región de Murcia,  
Excelentísimos e Ilustrísimos Académicos, Autoridades,  
Queridos colegas, querida familia, señoras y señores.*

Con la venia Sr Presidente.

Agradecer en primer lugar a la Dra. María Trinidad Herrero Ezquerro por su gentil propuesta para que el que les habla opte a académico correspondiente.

Es un gran honor para mí tener la oportunidad de dirigirme a ustedes mediante este discurso para ingresar en esta prestigiosa institución. Creo que mis conocimientos son pocos comparados con los de los Ilustres Académicos que me rodean.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento por haber considerado mi ingreso para formar parte de la Real Academia de Medicina de Murcia. Desde mi formación como médico, siempre he tenido en alta estima el trabajo de esta institución, y es para mí un sueño hecho realidad tener la posibilidad de formar parte de ella.

Estoy convencido de que el aprendizaje y la actualización constante son fundamentales para ofrecer un mejor servicio a nuestros pacientes y para avanzar en la medicina. Y creo firmemente que la Real Academia de Medicina de Murcia es una institución que comparte esta filosofía y promueve la excelencia en el campo de la medicina.

Por esta razón, me comprometo a contribuir activamente a la misión de la Real Academia de Medicina de Murcia, colaborando en todas las actividades que se me encomienden, participando en las reuniones y aportando mi experiencia y conocimiento para el beneficio de la institución y de la sociedad en general.

Muchas gracias.

Quiero agradecer a mis profesores por sus influencias para que despertase esa vocación que llevaba en mi interior.



Dr. Abad y Dr. Parrilla de la Universidad de Murcia, por su excelente contribución en mi formación pregrado.



Dr. Usandizaga de la Universidad Autónoma de Madrid, por su aportación en mi formación como residente.



Dr. Villar de la OMS y Dr. Matarras de la Universidad del País Vasco, por su influencia en mi formación investigadora.

Quiero agradecer a las instituciones donde he pasado mi vida profesional y que tanto han influido en mi actividad profesional clínica.



Hospital Universitario La Paz, Madrid  
(Periodo MIR).



Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares,  
Madrid (Periodo Facultativo Especialista de Área).



Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia (Periodo de Jefe de Sección y de Servicio de Obstetricia y Ginecología desde 2013 hasta la actualidad).

En la faceta de Profesor de Universidad.



Universidad de Alcalá (Periodo de Profesor Asociado y Profesor Titular).



Universidad de Murcia (Profesor Titular y Catedrático desde 2017).

El mayor de los agradecimientos para todos mis compañeros, sin ellos nunca hubiera sido lo que soy.

Finalmente, agradecer a la Real Academia de Medicina de Murcia, a la comisión que evaluó mi trayectoria profesional y a su presidente el Excmo. D. Manuel Segovia por darme el privilegio de formar parte como Académico Correspondiente de esta venerable institución.

## 2.2 Algunas de nuestras aportaciones en el ámbito científico y de la profesión

### Investigación:

En cuanto a mis indicadores generales de calidad de la producción científica los podemos resumir en los siguientes:

- Factor Impacto personal: **204,697**  
Índice H: **25**  
Índice H-10: **36**
- Sexenios de Investigación: **6 (seis)**
- Autor/coautor de 195 artículos científicos, 127 en español y 68 en revistas en inglés indexadas con Factor de Impacto, siendo primer/último autor en más del 45% de ellas. La mayoría de las publicaciones en inglés se encuentran ubicadas en el primer o segundo tercil.
- Autor/coautor de 47 capítulos de libro y editor de 7: total 54 participaciones.
- Autor/coautor de más de 500 ponencias/comunicaciones
- 8 premios científicos recibidos.
- Investigador en más de 25 proyectos de investigación (7 como IP).
- Tesis dirigidas: 19, dos de ellas con la calificación de premio extraordinario.



### **Docencia:**

Catedrático de Universidad; Informe favorable del programa Docencia (ANECA); Master en Docencia Universitaria; participación como editor/autor en más de 50 libros.

### **Asistencia:**

- Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.
- Nivel IV (máximo) de carrera profesional.
- Diploma Universitario Europeo en Endoscopia operatoria en Ginecología (2000).
- Certificate of Da Vinci Technology training as a Console Surgeon (2022).

### **Gestión:**

- Presidente de la Sociedad Murciana de Ginecología.
- Director de la Cátedra de Reproducción Asistida TAHE, Universidad de Murcia.
- Coordinador del programa de doctorado en ciencias de la salud de la Universidad de Murcia.
- Certificado en gestión de calidad en servicios clínicos;
- Miembro del Consejo rector de la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia);

**Nos gustaría destacar 4 de nuestras aportaciones en el ámbito científico y de la profesión**

**(1). *Paper Acta of Obstetricia et Gynecologica Scandinavica:***

Nieto, A.; Villar, J.; Matorras, R.; Valenzuela, P.: *Intrauterine growth retardation at term: association between anthropometric and endocrine parameters. Acta of Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.* 1996, 75: 127-131

Ha sido citado en más de 130 ocasiones.

**(2). Paper American Journal Obstetrics Gynecology:**

Conde-Agudelo, A.; Nieto, A.; Rosas-Bermudez, A.; Romero, R. *Misoprostol to reduce intraoperative and postoperative hemorrhage during cesarean delivery: a systematic review and metaanalysis. American Journal Obstetrics Gynecology* 2013; 209:40.e1-17.

Ha sido citado en más de 70 ocasiones.

Pocos Gineco-obstetras españoles han publicado en esta revista.

**(3) Director/Editor de libro publicado en Elsevier.**

DIRECTOR Y EDITOR. LIBRO DE TEXTO '**OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**'.

(ISBN: 978-84-9113-856-3, eISBN: 978-84-1382-332-4)

A. Nieto Díaz, J.M. Quiñonero Rubio y P. Cascales Campos (editores). Barcelona: Editado por Elsevier España S.L.U., 2022.

Manual de texto

**(4) Presidente organizador de Congreso nacional.**

Organización del 36 congreso Nacional SEGO 2022

Por primera vez en Murcia un nacional de la SEGO.

A continuación, vamos a desarrollar cada una de las cuatro aportaciones.

**Paper destacado (1):**

Artículo publicado en *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* (1996).

Citado en más de 130 ocasiones.

Se adjunta copia original.

Mostrar el inspector

VOLUME 75

Acta Obstetrica et  
Gynecologica Scandinavica  
ISSN 0951-8170

ORIGINAL ARTICLE

## Intrauterine growth retardation at term: association between anthropometric and endocrine parameters

ANIBAL NIETO-DIAZ<sup>1</sup>, JOSE VILLAR<sup>2</sup>, ROBERTO MATORRAS-WEINIG<sup>3</sup> AND PEDRO VALENZUELA-QUIZ<sup>1</sup>

From the <sup>1</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Príncipe de Asturias, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, Spain, the <sup>2</sup>Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, W.H.O., Geneva, Switzerland and the <sup>3</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital de Cruces, Baracaldo, Universidad del País Vasco, Vizcaya, Spain

*Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 127-131. © Acta Obstet Gynecol Scand 1996

**Objective.** To investigate the endocrine profile of the intrauterine growth retardation newborns and its association with anthropometric parameters at birth.

**Study design.** This is a case-control study of 76 full term gestations, of which 31 were diagnosed as intrauterine growth retardation (IUGR) confirmed at birth, and 45 as normal births. Insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), growth hormone (GH), thyroid stimulating hormone (TSH), hydrocortisone, prolactin and 15 metabolic parameters were measured in maternal blood antepartum, amniotic fluid and umbilical cord blood at birth.

**Results.** Blood taken from the umbilical cord in the IUGR group had statistically significant lower levels of IGF-I, insulin and TSH, but higher levels of GH. In amniotic fluid and maternal blood, IUGR babies had lower levels of cortisol. The changes in GH and glucose levels in cord blood of IUGR babies were independently associated to birth weight variability (Adjusted regression coefficient-squared=0.09 and 0.17 respectively). Ponderal index (weight/length<sup>3</sup>) among IUGR babies was independently associated with metabolic changes in amniotic fluid (Adjusted regression coefficient-squared=0.35).

**Conclusions.** The endocrine profile of IUGR fetus would be: hypoinsulinemic, hypothyrotropic, hypoglycemic, hypoalbuminemic, hypocholesterolemic and hypermagnesemic with lower IGF-I levels, yet higher than normal group GH levels at birth. Tryglicerides in amniotic fluid; GH, Glucose and Mg changes in cord blood of IUGR babies were independently associated with birth weight variability.

**Key words:** intrauterine growth retardation (IUGR), growth hormone, insulin-like growth factor (IGF-I), metabolic adaptations

Submitted 31 August, 1994

Accepted 16 August, 1995

The pathophysiology of the intrauterine growth retardation syndrome (IUGR) is not completely understood. Longo's hypothesis (1) emphasizes its 'mosaic' character, including the role of endocrinological factors. Epidemiological and clinical evidence support this heterogeneity.

### Abbreviations:

IUGR: intrauterine growth retardation; IGF-I: insulin-like growth factor; GH: growth hormone; TSH: thyroid stimulating hormone.

The interaction between fetal insulin and glucose metabolism is a key factor in fetal growth, particularly during the third trimester of pregnancy (2, 3, 4). However, the rôle of fetal IGF-I remains unclear in IUGR (5, 6). Children with protein-calorie malnutrition show higher than normal GH and lower IGF-I levels (7), perhaps associated with the decreased circulating insulin or reduced substrate availability (8). Whether or not this adaptive mechanism of higher GH levels is

© Acta Obstet Gynecol Scand 75 (1996)

present among growth retarded fetuses is unclear because it is generally accepted that human growth begins to be GH-dependent only after the sixth month of postnatal life (9).

Hydrocortisone release is traditionally connected with stress, yet it is unresolved whether changes in this hormone in IUGR reflect growth alterations or the stressful conditions preceding growth retardation. Finally, hormones such as prolactin or thyroid stimulating hormone (TSH) have been recently studied (10, 11, 12, 13) in IUGR and could potentially have some influence in fetal growth.

Evaluation of individual hormonal levels early in pregnancy using blood samples obtained by cordocentesis have been recently published for IUGR (2, 13, 14). Unfortunately these studies, carried out early pregnancy, did not report longitudinal hormonal values at birth to evaluate changes during late pregnancy. In this manuscript we present in IUGR and normal birth weight pregnancies, maternal blood, amniotic fluid and umbilical cord blood levels of insulin, IGF-I, GH, TSH, hydrocortisone, prolactin and 15 metabolic parameters, which are possibly related to the pathophysiology of IUGR. We discuss their association with anthropometric parameters of IUGR newborns (birth weight, length and ponderal index).

#### Material and methods

This is a case-control study of 47 pregnant women with IUGR suspected by longitudinal ultrasound measures during antenatal care (head, abdominal and femur length) IUGR was considered if there was a value below  $<-2$  s.d. according to our local reference population. Thirty-one cases of IUGR diagnosed by ultrasound also were SGA (small for gestational age) using the 10th percentile of a local curve reference (15) and are the subjects of this report. All pregnancies were dated with ultrasound. From 47 controls selected after birth for each IUGR infant, only 45 were valid. All were above 10th percentile of the same referred curve, and it was not possible to obtain amniotic fluid samples for five of them.

All were single pregnancies, without congenital malformations and/or chromosomal aberrations, with gestational age between 37th and 42th week calculated using the date of the last menstrual period, first trimester ultrasound measures and corroborated by physical examination of the newborn.

Insulin, IGF-I, GH, TSH, hydrocortisone, prolactin (PRL) and 15 metabolic parameters (glucose, albumin, proteins, triglycerids, cholesterol, urea, creatinine, uric acid, bilirubin, calcium, phosphorus, sodium, potassium, chlorine and magnesium)

were measured in maternal blood, amniotic fluid and umbilical cord blood at delivery. Each sample was processed in duplicate and collected as follows: 20 cc of maternal venous blood sample were obtained between 0 and 24 hours (mean = 5.2 h) before delivery and immediately centrifuged for 10 min at 3500 rpm, and the serum collected and stored at  $-40^{\circ}\text{C}$ .

Amniotic fluid samples were obtained immediately after the artificial rupture of membranes inserting an intra-amniotic catheter; 20 cc were aspirated and immediately centrifuged and stored at  $-40^{\circ}\text{C}$ . 20 cc of arterial umbilical cord blood samples were obtained immediately after birth, during umbilical cord clamping, centrifuged and stored at  $-40^{\circ}\text{C}$ .

IGF-I was measured by radio immuno assay (Lab. Systems, USA), intra-assay coefficient of variation of (4.2%), inter-assay coefficient of variation of (5.1%); insulin and GH by a colorimetric enzymoimmuno assay (16) (Medgenix Diagnostics, Belgium), intra-assay coefficient of variation of 5.3% and inter-assay coefficient of variation of 5.6% for insulin, intra-assay coefficient of variation of 3.6% and inter-assay coefficient of variation of 7.1% for GH; TSH by a fluorometric enzymoimmuno assay (17) (Baxter S.A., USA), in amniotic fluid we used immuno fluorometric assay (18), intra-assay coefficient of variation of 3.0%, inter-assay coefficient of variation of 4.0%; hydrocortisone by Fluorescencie Polarization Immuno-fluorometric Assay (19) (Abbott S.A., USA) intra-assay coefficient of variation of 4.13%, inter-assay coefficient of variation of 7.23%; PRL by a immunofluorometric assay (18) (Pharmacia LKB-Wallac, Finland), intra-assay coefficient of variation of 3.3%, inter-assay coefficient of variation of 4.0%. The metabolic parameters with the 'Hitachi 717' autoanalyzer, Tokyo, Japan.

Data were expressed as mean  $\pm$  s.d. and/or mean  $\pm$  s.e. Chi square test was used when appropriate, student *t* and one way analysis of variance were used to compare quantitative data of IUGR versus control cases. Pearson correlation coefficient and multiple linear regression analysis were used to study the association between hormonal and metabolic parameters as independent variables and birth weight, length and ponderal index as the dependent ones. Adjusted regression coefficient-squared is also included in Table IV and should be interpreted as on  $R^2$ ; this is the percentage of variation in the dependent variable (*y*) that is explained by the regression model.

This study has been approved following the routine review process of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Hospital Principe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, Spain.

## Results

Mothers of IUGR group were shorter, had less prepregnant weight and weight gain during gestation, the % of women who smoked was higher in the mothers with IUGR infants (52% vs 31%,  $p < 0.05$ ) and they had a higher rate of urinary infection, principally *E. Coli* (Table I). IUGR infants had lower average weight, length and ponderal index than controls.

There were higher levels of GH ( $0.89 \pm 0.21$  ng/ml vs  $0.46 \pm 0.1$ ,  $p < 0.05$ ) lower hydrocortisone ( $44.38 \pm 4.52$  µg/dl vs  $64.73 \pm 6.62$ ,  $p < 0.05$ ) and higher magnesium ( $1.82 \pm 0.18$  mg/dl vs  $1.75 \pm 0.13$ ,  $p < 0.05$ ) in the serum of mother of IUGR infants, compared with those of normal birth weight. However glucose, lipids and protein values were not statistically significantly different between mothers in the control and IUGR groups.

Amniotic fluid from IUGRs had higher GH and lower hydrocortisone, triglycerids and cholesterol values (Table II). Of all other metabolic parameters studied, only potassium was significantly lower ( $4.32 \pm 0.52$  mmol/l vs  $4.71 \pm 0.67$ ,  $p < 0.03$ ) among IUGRs.

In cord blood, the IUGR group showed higher GH ( $p < 0.05$ ) and magnesium levels ( $p < 0.05$ ); and lower insulin ( $p < 0.05$ ), IGF-I ( $p < 0.05$ ) and TSH ( $p < 0.01$ ). These infants were also hypoglycemic, hypoalbuminemic and hypocholesterolemic as compared with the control group (Table III).

Correlation coefficients between all biochemical values in cord blood and birth weight, length and ponderal index for the IUGR and control groups were calculated. Only GH, negatively ( $R = -0.44$ ,

$p < 0.05$ ), and hydrocortisone, positively ( $R = +0.36$ ,  $p < 0.05$ ) were significantly associated with the birth weight among IUGRs. Hydrocortisone in umbilical cord blood was positively associated with neonatal length in this group ( $R = +0.36$ ,  $p < 0.05$ ). Conversely, there was a lack of association among these variables in the normal birth weight group.

Multiple regression analysis including anthropometric and metabolic-endocrine parameters in cord blood and amniotic fluid among IUGRs were conducted. In these multiple regression models, we included as independent variables only those biochemical parameters that were statistically significantly different from the control group (Tables II and III) and as the dependent variables, birth weight, length and ponderal index. Three different regression analyses were performed and the final models are presented in Table IV.

Glucose in cord blood and triglycerids in amniotic fluid were positively significantly associated with weight of IUGR. On the contrary, GH and

Table I Characteristics of the study population

	IUGR (n=31) mean±s.d.	Control (n=24) mean±s.d.	p
Maternal age (years)	26.6±5.8	26.9±5.6	NS
Parity	1.6±0.9	1.8±1.0	NS
Maternal height (cm)	157±6	160±5	<0.01
Maternal weight prepreg (kg)	54.5±9.3	56.2±9.2	<0.01
Total weight gain at term (kg)	9.4±3.4	10.3±3.4	<0.05
Gestational age (wk)	39.1±1.4	39.6±1.3	NS
Birth weight (g)	2.487±221	3.269±345	<0.01
Birth length (cm)	48.8±1.9	49.4±1.7	<0.01
Ponderal index (g/cm <sup>3</sup> )	2.44±0.33	2.70±0.23	<0.01
Smokers (%)	52	31	<0.001
Urinary infection (%)	10	4.5	<0.05
Gestational diabetes (%)	3	4	NS
Hypertension during pregnancy (%)	3	2	NS
Vaginal delivery (%)	91	89	<0.05

NS=Non significant.

Table II. Hormonal and metabolic values in amniotic fluid

	IUGR (n=31) mean±s.e.	Control (n=40)* mean±s.e.	p value
Insulin (µU/ml)	1.85±0.29	1.66±0.27	NS
IGF-I (mIU/ml)	1.09±0.1	1.16±0.1	NS
GH (ng/ml)	0.79±0.19	0.41±0.05	$p < 0.05$
TSH (µU/ml)	No detectable	No detectable	
Hydrocortisone (µg/dl)	3.77±0.49	5.72±0.77	$p < 0.05$
PRL (ng/ml)	386±24	356±27	NS
	mean±s.d.	mean±s.d.	
Triglycerids (mg/dl)	12.2±7	16.7±7.4	$p < 0.02$
Cholesterol (mg/dl)	4.0±3.3	6.1±3.8	$p < 0.05$

NS=Non significant.

\*=five amniotic fluid samples were not obtained.

IGF-I=insulin-like growth factor. GH=growth hormone. TSH=thyroid stimulating hormone. PRL=prolactin.

Table III. Hormonal and metabolic levels in cord blood

	IUGR (n=31) mean±s.e.	Control (n=45) mean±s.e.	p
Insulin (µU/ml)	2.3±0.5	4.23±0.67	$p < 0.05$
IGF-I (mIU/ml)	0.56±0.07	0.80±0.07	$p < 0.05$
GH* (ng/ml)	24.95±2.56	18.54±1.47	$p < 0.05$
TSH** (µU/ml)	10.87±1.53	16.98±1.52	$p < 0.01$
Hydrocortisone (µg/dl)	15.28±1.9	17.68±1.45	NS
PRL (ng/ml)	218±13	207±11	NS
	mean±s.d.	mean±s.d.	
Glucose (mg/dl)	83±13	92±19	$p < 0.05$
Albumin (g/dl)	4.03±0.27	4.15±0.23	$p < 0.05$
Cholesterol (mg/dl)	62±11	69±16	$p < 0.05$
Magnesium (mg/dl)	1.90±0.11	1.84±0.14	$p < 0.05$

NS=Non significant.

(for abbreviations see Table I).

130 A. Nieto-Díaz *et al.*Table IV. Multiple regression analysis of effect of metabolic and endocrine parameters on anthropometric measures among IUGR newborns ( $n=31$ )

(Dependent variable)	Amniotic fluid metabolic	Cord blood	
		hormonal	metabolic
Birth weight	*TG	*GH	** (glucose magnes)
$\beta$	-5.1	7.1	18.5 -992.9
S.E.	12.6	2.7	2.5 444.4
Adjust	-0.11	0.09	0.17
Length			** (glucose albumin)
$\beta$			0.04 2.24
S.E.			0.02 1.26
Adjust			0.13
Ponderal index	* (TG, choles)		
$\beta$	0.01 0.06		
S.E.	0.02 0.03		
Adjust	0.35		

\*  $p < 0.05$ \*\*  $p < 0.01$  $\beta$  = Partial regression coefficient; S.E. = Standard error; Adjust = Adjusted regression coefficient-squared.

magnesium in cord blood were significantly negatively associated. Birth length was positively associated with glucose and albumin in cord blood. The levels of triglycerides and cholesterol in amniotic fluid were positively associated with the neonatal ponderal index.

Variation in GH levels in umbilical cord blood independently explained 9% (adjusted regression coefficient-squared=0.09) of the birth weight differences; metabolic changes (specially glucose) accounted for 17% (adjusted regression coefficient-squared=0.17) of the variation of weight of IUGR infants. Thirty-five per cent (adjusted regression coefficient-squared=0.09) of variability in the neonatal ponderal index was explained by alterations of metabolic parameters (specially triglycerides and cholesterol) in amniotic fluid (Table IV).

The 81% ( $n=25$ ) of IUGR infants were delivered vaginally, there were no significant differences in hormonal and metabolic values between cases of IUGR with and without anesthesia. Eighty-nine per cent ( $n=40$ ) of control infants were delivered vaginally, but again we do not find significant differences in hormonal and metabolic levels between cases with and without anesthesia.

## Discussion

As previously reported in humans and animals, insulin (2, 3, 20, 21, 22, 23) and IGF-I (5, 6, 24) were lower in the IUGR group, confirming the crucial rôle of these hormones as a mediator in the regulation of intrauterine growth. In the study popula-

tion, these lower levels are due to less availability of substrates to the fetus because of metabolic alterations or placental insufficiency, rather than reduced transfer from an undernourished mother. This explanation is supported by the lower glucose, triglycerides, cholesterol and albumin fetal values in the IUGR infants with no differences between groups in the maternal biochemical nutritional indicators (triglycerides and cholesterol), the higher the ponderal index, which supports the association between the level of fat deposition and the ponderal index (25).

Recent evidence has demonstrated that IGF-I is a potent inducer of oligodendrocyte development in the brain, which is responsible for the synthesis of myelin (26). It could be hypothesized that the low IGF-I levels of IUGRs are related to the impairment of mental development reported among these infants (27).

Fetal growth hormone levels in both cord blood and amniotic fluid are higher in IUGRs and show a statistically significant negative correlation with birth weight. Thus, the more growth retarded the newborn, the higher growth hormone levels at birth. This higher growth hormone with lower IGF-I and TSH levels in IUGRs, as demonstrated in our study, is in agreement with the hormonal patterns found in malnourished children (28), suggesting similar patho-physiological mechanisms for IUGR and for the postnatal growth retardation of nutritional etiology.

It could be considered that higher GH levels are a functional compensatory reaction to the lower IGF-I of the growth retardation status. This could be activated by a negative feedback between IGF-I and GH (29, 30), as most of the effect of GH seems to be mediated, at least in children, by IGF-I. During periods of low glucose availability to the fetus, higher GH production could stimulate lipolysis and increased circulating free fatty acids.

This mechanism is not in place during the normal fetal life (31), and is further activated among IUGRs by the possible lower number of GH receptors during this period (9). Our results need to be confirmed in other populations, particularly among disproportionate IUGRs, although two recent small studies have provided evidence supporting this hypersomatotropic state of IUGRs during their first days of life (32, 33).

We conclude that:

1. The endocrine profile of IUGR fetus would be: hypoinsulinemic, hypothyrotropic, hypoglycemic, hypoalbuminemic, hypocholesterolemic and hypermagnesemic with lower IGF-I levels, yet higher than normal group GH levels at birth.

130 A. Nieto-Díaz et al.

Table IV Multiple regression analysis of effect of metabolic and endocrine parameters on anthropometric measures among IUGR newborns ( $n=211$ )

Dependent variable	Amniotic fluid metabolic	Cord blood	
		hormonal	metabolic
Birth weight	**IG	**GH	** (glucose mg/dl)
$\beta$	5.1	7.1	18.5 -992.9
s.e.	12.6	2.7	3.5 444.4
Adjust	0.11	0.09	0.17
Length			** (glucose albumin)
$\beta$			0.04 2.24
s.e.			0.02 1.26
Adjust			0.13
Ponderal index	** (TG, cholest)		
$\beta$	0.01 0.06		
s.e.	0.02 0.03		
Adjust	0.35		

\*  $p < 0.05$ \*\*  $p < 0.01$  $\beta$  = Partial regression coefficient; s.e. = Standard error; Adjust = Adjusted regression coefficient-squared.

magnesium in cord blood were significantly negatively associated. Birth length was positively associated with glucose and albumin in cord blood. The levels of triglycerides and cholesterol in amniotic fluid were positively associated with the neonatal ponderal index.

Variation in GH levels in umbilical cord blood independently explained 9% (adjusted regression coefficient-squared=0.09) of the birth weight differences; metabolic changes (specially glucose) accounted for 17% (adjusted regression coefficient-squared=0.17) of the variation of weight of IUGR infants. Thirty-five per cent (adjusted regression coefficient-squared=0.09) of variability in the neonatal ponderal index was explained by alterations of metabolic parameters (specially triglycerides and cholesterol) in amniotic fluid (Table IV).

The 81% ( $n=25$ ) of IUGR infants were delivered vaginally, there were no significant differences in hormonal and metabolic values between cases of IUGR with and without anesthesia. Eighty-nine per cent ( $n=40$ ) of control infants were delivered vaginally, but again we do not find significant differences in hormonal and metabolic levels between cases with and without anesthesia.

## Discussion

As previously reported in humans and animals, insulin (2, 3, 20, 21, 22, 23) and IGF-I (5, 6, 24) were lower in the IUGR group, confirming the crucial rôle of these hormones as a mediator in the regulation of intrauterine growth. In the study popula-

tion, these lower levels are due to less availability of substrates to the fetus because of metabolic alterations or placental insufficiency, rather than reduced transfer from an undernourished mother. This explanation is supported by the lower glucose, triglycerides, cholesterol and albumin fetal values in the IUGR infants with no differences between groups in the maternal biochemical nutritional indicators (triglycerides and cholesterol), the higher the ponderal index, which supports the association between the level of fat deposition and the ponderal index (25).

Recent evidence has demonstrated that IGF-I is a potent inducer of oligodendrocyte development in the brain, which is responsible for the synthesis of myelin (26). It could be hypothesized that the low IGF-I levels of IUGRs are related to the impairment of mental development reported among these infants (27).

Fetal growth hormone levels in both cord blood and amniotic fluid are higher in IUGRs and show a statistically significant negative correlation with birth weight. Thus, the more growth retarded the newborn, the higher growth hormone levels at birth. This higher growth hormone with lower IGF-I and TSH levels in IUGRs, as demonstrated in our study, is in agreement with the hormonal patterns found in malnourished children (28), suggesting similar patho-physiological mechanisms for IUGR and for the postnatal growth retardation of nutritional etiology.

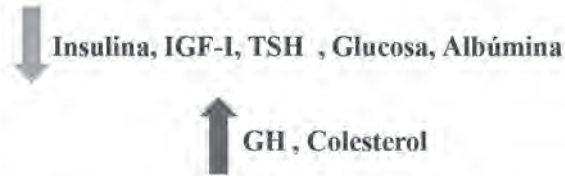
It could be considered that higher GH levels are a functional compensatory reaction to the lower IGF-I of the growth retardation status. This could be activated by a negative feedback between IGF-I and GH (29, 30), as most of the effect of GH seems to be mediated, at least in children, by IGF-I. During periods of low glucose availability to the fetus, higher GH production could stimulate lipolysis and increased circulating free fatty acids.

This mechanism is not in place during the normal fetal life (31), and is further activated among IUGRs by the possible lower number of GH receptors during this period (9). Our results need to be confirmed in other populations, particularly among disproportionate IUGRs, although two recent small studies have provided evidence supporting this hypersomatotropic state of IUGRs during their first days of life (32, 33).

We conclude that:

1. The endocrine profile of IUGR fetus would be: hypoinsulinemic, hypothyrotropinemic, hypoglycemic, hypoalbuminemic, hypocholesterolemic and hypermagnesemic with lower IGF-I levels, yet higher than normal group GH levels at birth.

**Conclusión: El feto CIR muestra un estado:**



Acta of Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 1996, 75:  
127-131

**Paper destacado (2):**

Un artículo publicado en American Journal Obstetrics and Gynecology (2013).

Ha sido citado en más de 70 ocasiones.


Se adjunta copia original.

RESEARCH www.AJOG.org

OBSTETRICS

**Misoprostol to reduce intraoperative and postoperative hemorrhage during cesarean delivery: a systematic review and metaanalysis**

Agustín Conde-Agudelo, MD, MPH, PhD; Anibal Nieto, MD, PhD; Anyeli Rusas-Bermudez, BA; Roberto Romero, MD, DMedSci

**Am J Obstet Gynecol 2013;209:40.e1-17.**

Misoprostol to reduce intraoperative and postoperative  
hemorrhage during cesarean delivery: a systematic  
review and metaanalysis



## OBSTETRICS

## Misoprostol to reduce intraoperative and postoperative hemorrhage during cesarean delivery: a systematic review and metaanalysis

Agustín Conde-Agudelo, MD, MPH, PhD; Anibal Nieto, MD, PhD; Anyeli Rosas-Bermudez, BA; Roberto Romero, MD, DMedSci

**OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of prophylactic misoprostol use at cesarean delivery for reducing intraoperative and postoperative hemorrhage.

**STUDY DESIGN:** Systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials.

**RESULTS:** Seventeen studies (31 74 women) were included of which 7 evaluated misoprostol vs oxytocin and 8 evaluated misoprostol plus oxytocin vs oxytocin alone. Overall, there were no significant differences in intraoperative and postoperative hemorrhage between sublingual or oral misoprostol and oxytocin. Rectal misoprostol, compared with oxytocin, was associated with a significant reduction in intraoperative and postoperative hemorrhage. The combined use of sublingual misoprostol and oxytocin, compared with the use of oxytocin alone, was associated with a significant reduction in the mean decrease in hematocrit (mean difference,  $-2.1\%$ ; 95% confidence interval,  $-3.4$  to  $-0.8$ ) and use of additional uterotonic agents

(relative risk, 0.33; 95% confidence interval, 0.18–0.62). Compared with oxytocin alone, buccal misoprostol plus oxytocin reduced the use of additional uterotonic agents; rectal misoprostol plus oxytocin decreased intraoperative and postoperative blood loss, mean fall in hematocrit, and use of additional uterotonic agents; and intrauterine misoprostol plus oxytocin reduced the mean fall in hemoglobin and hematocrit. Women receiving misoprostol, alone or combined with oxytocin, had a higher risk of shivering and pyrexia.

**CONCLUSION:** Misoprostol combined with oxytocin appears to be more effective than oxytocin alone in reducing intraoperative and postoperative hemorrhage during cesarean section. There were no significant differences in intraoperative and postoperative hemorrhage when misoprostol was compared to oxytocin. However, these findings were based on a few trials with methodological limitations.

**Key words:** blood loss, oxytocin, postpartum hemorrhage, pregnancy, uterotonics

**Date this article as:** Conde-Agudelo A, Nieto A, Rosas-Bermudez A, et al. Misoprostol to reduce intraoperative and postoperative hemorrhage during cesarean delivery: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:40.e1–17.

Cesarean delivery is the most common major surgical procedure performed on women worldwide and its rates continue to rise steadily in both developed and developing countries.<sup>1–8</sup> In 2007, the global cesarean delivery rate was estimated to be 15%.<sup>9</sup> Postpartum hemorrhage is a major contributor

to maternal mortality, mainly in developing countries.<sup>10</sup> Recent studies from developed countries report an increase in the rate of postpartum hemorrhage, which has been attributed (at least in part) to a rise in the rate of cesarean delivery.<sup>11–14</sup> Large population- and hospital-based cohort studies have

attributed this to uterine atony after vaginal or cesarean deliveries.<sup>11,13,14</sup> Cesarean delivery, often performed because of “dystocia,” may predispose a patient to uterine atony. This has been traditionally attributed to either myometrial fatigue or impaired contractility at the site of the uterine incision.

Postpartum hemorrhage following a cesarean delivery has been defined as blood loss  $> 1000$  mL,<sup>15</sup> based on a study from the early 1960s.<sup>16</sup> Recent studies have estimated that the prevalence of postpartum hemorrhage after cesarean delivery ranges from 0.6–6.4% (median, 3%), although the frequency depends on the criteria used to define this condition and the method used to calculate blood loss.<sup>17,20</sup>

The efficacy of routine administration of uterotonic agents, mainly oxytocin, to reduce the frequency of postpartum hemorrhage after vaginal birth is well

From the Perinatology Research Branch, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Bethesda, MD, and Detroit, MI (Dr Conde-Agudelo and Romero); the Department of Obstetrics and Gynecology, Universidad de Murcia, Murcia, Spain (Dr Nieto); and World Health Organization Collaborating Center in Human Reproduction, Universidad del Valle, Cali, Colombia (Dr Rosas-Bermudez).

Received Jan. 10, 2013; revised Feb. 26, 2013; accepted March 15, 2013.

This research was supported, in part, by the Intramural Research Program, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services.

The authors report no conflict of interest.

Reprints not available from the authors.

0002-9378/\$36.00 • © 2013 Mosby, Inc. All rights reserved. • <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.03.015>

established.<sup>27</sup> It has been assumed that the benefits of injectable uterotonic agents observed for vaginal births also apply to cesarean deliveries; yet, this has not been rigorously demonstrated. An updated guideline of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists on cesarean delivery recommends a slow intravenous bolus dose of 5 IU of oxytocin after delivery of the neonate to ensure adequate uterine contractility, minimize delay in the delivery of the placenta, reduce intraoperative blood loss, and prevent postpartum hemorrhage.<sup>28</sup> In contrast, in the United States, the practice is to use an oxytocin infusion instead of a bolus dose.<sup>29</sup> Regardless of the mode of administration, oxytocin use in the setting of cesarean delivery may result in maternal adverse effects, such as hypotension and tachycardia.<sup>30</sup>

Misoprostol, a prostaglandin E1 analogue with strong uterotonic properties, has been suggested as an alternative to injectable uterotonic agents for preventing postpartum hemorrhage following vaginal or cesarean deliveries. A recent Cochrane review found that oral misoprostol was associated with a higher risk of severe postpartum hemorrhage and use of additional uterotonics after vaginal birth when compared to conventional uterotonic agents.<sup>31</sup> However, oral or sublingual misoprostol was found to be more effective than placebo in reducing severe postpartum hemorrhage and blood transfusion after vaginal birth. The use of misoprostol during cesarean delivery to prevent hemorrhage attributable to uterine atony has received less attention and its effectiveness has not been systematically evaluated.

We conducted a systematic review and metaanalysis of all available randomized controlled trials (RCTs) to assess the efficacy and safety of prophylactic misoprostol use at cesarean delivery for reducing intraoperative and postoperative hemorrhage.

#### MATERIALS AND METHODS

The study was conducted using a prospectively prepared protocol, and is reported using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and

Metaanalyses (PRISMA) guidelines for metaanalyses of RCTs.<sup>32</sup>

#### Data sources and searches

We searched Medline, Embase, Cinahl, and Lilacs (all from inception through March 31, 2013); the Cochrane Central Register of Controlled Trials ([http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane\\_clcentral\\_articles\\_fs.html](http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_clcentral_articles_fs.html)) (1960 through March 31, 2013); ISI Web of Science (<http://www.isiknowledge.com>) (1960 through March 31, 2013); research registers of ongoing trials (<http://www.clinicaltrials.gov>, <http://www.controlled-trials.com>, <http://www.centerwatch.com>, <http://www.anzctr.org.au>, <http://www.nihr.ac.uk>, and <http://www.umin.ac.jp/ctr>); and Google Scholar using a combination of key words and text words related to *misoprostol*, *cesarean delivery*, and *hemorrhage*. Congress proceedings of international society meetings of maternal-fetal and reproductive medicine and international meetings on postpartum hemorrhage or cesarean delivery, reference lists of identified studies, textbooks, previously published systematic reviews, and review articles were also searched. Experts in the field were contacted to identify further studies. No language restriction was applied.

#### Study selection

We included RCTs in which misoprostol (alone or in combination) was used to reduce perioperative hemorrhage in women undergoing cesarean delivery compared with either another uterotonic agent or placebo/no uterotonic agent. Studies were included irrespective of women's risk status for postpartum hemorrhage, dose, and route of administration. Trials were excluded if they were quasirandomized or if they evaluated only the effect of misoprostol on intestinal motility after cesarean delivery. Published abstracts alone were excluded if additional information on methodological issues and results could not be obtained.

Two investigators (A.C.-A. and A.N.) independently reviewed all potentially relevant articles for eligibility. Disagreements regarding trial eligibility were resolved by consensus.

#### Outcome measures

The prespecified primary outcome measures were the mean intraoperative and postoperative blood loss, and the mean decrease in hemoglobin and hematocrit (difference between preoperative and postoperative levels). In addition, we also chose the use of additional uterotonic agents as a primary outcome because obstetricians are likely to intervene (when uterine atony does not respond to therapy) by employing additional agents. Secondary outcome measures included blood loss >500 and >1000 mL, blood transfusion, mean postoperative hemoglobin and hematocrit, shivering, pyrexia ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, headache, any side effect, neonatal outcomes, and costs.

#### Assessment of risk of bias

We assessed the risk of bias using the criteria outlined in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.<sup>33</sup> Seven domains related to risk of bias were assessed in each trial since there is evidence that these issues are associated with biased estimates of treatment effect: (1) random sequence generation; (2) allocation concealment; (3) blinding of participants and personnel; (4) blinding of outcome assessment; (5) incomplete outcome data; (6) selective reporting; and (7) other bias. The assessments were classified as "low," "high," or "unclear" risk of bias. In addition, we evaluated the technique of assessment of blood loss used in each study and classified it as objective, subjective, unmeasured, or unreported. The risk of bias in each trial included was assessed individually by 2 reviewers (A.C.-A. and A.N.). Any differences of opinion regarding assessment of risk of bias were resolved by discussion.

#### Data extraction

Two reviewers (A.C.-A. and A.N.) independently extracted data from each eligible study using a standardized data abstraction form. There was no blinding of authorship. From each article, reviewers extracted data on participants (inclusion and exclusion criteria, number of women randomized, baseline

characteristics, and country and date of recruitment); study characteristics (randomization procedure, concealment allocation method, blinding of clinicians, women and outcome assessors, completeness of outcome data for each outcome—including attrition and exclusions from analysis, intention-to-treat analysis, anesthesia used, and method of assessment of blood loss used); details of interventions (aim, loading and maintenance dose, route, duration of treatment, and use of alternative uterotonic agents); and outcomes (definitions used, number of outcome events/total number, and mean  $\pm$  SD for each outcome). In an attempt to obtain additional data, we contacted 7 authors by e-mail of whom 2 responded. Disagreements in extracted data were resolved by discussion among reviewers.

#### Statistical analysis

All statistical analyses were performed according to the guidelines of the Cochrane Collaboration.<sup>34</sup> We analyzed outcomes on an intention-to-treat basis. If this was not clear from the original article, we then carried out a reanalysis when possible. If we found no evidence of a substantial difference in study populations, interventions, or outcome measurements, we performed a meta-analysis. For dichotomous data, we calculated the summary relative risk (RR) with 95% confidence interval (CI). For continuous data, we used the mean difference if outcomes were measured in the same way among trials, or standardized mean difference if the same outcome was measured in a variety of ways, with 95% CI. Analyses were stratified by route of misoprostol administration, irrespective of dose used, as follows: sublingual, oral, buccal, rectal, and intrauterine. Further subgroup analyses were planned to assess primary outcomes according to risk status for intraoperative/postoperative hemorrhage, gestational age at cesarean delivery, type of anesthesia, whether the cesarean delivery was unplanned, method of assessment of blood loss, and dose of misoprostol but these analyses were not undertaken due to the small number of trials included in each comparison.

Heterogeneity of the results among studies was tested with the quantity  $I^2$ , which describes the percentage of total variation across studies that is due to heterogeneity rather than chance.<sup>35</sup> A value of 0% indicates no observed heterogeneity, whereas  $I^2$  values of  $\geq 50\%$  indicate a substantial level of heterogeneity. A fixed effects model was used if substantial statistical heterogeneity was not detected. If there was substantial statistical heterogeneity, a random effects model was used to pool data across studies if causes of heterogeneity could not be determined and the average treatment effect was considered clinically meaningful. One of the most important sources of bias in the conduct of clinical trials evaluating the efficacy of misoprostol to reduce hemorrhage at cesarean delivery is the lack of blinding, which is likely to influence the measurement of intraoperative and postoperative blood loss and use of additional uterotonic agents. We performed a pre-defined sensitivity analysis to explore the impact of study quality on the effect size for the primary outcomes by including only trials with adequate concealment allocation that were double-masked.

The number needed to treat (NNT) for benefit or harm with 95% CI was calculated for the outcomes for which there was a statistically significant reduction or increase in risk difference based on control event rates in the included trials.<sup>36</sup> We planned to assess publication and related biases,<sup>37</sup> but this was not performed because of paucity of trials in each comparison. Analyses were performed with the Review Manager (RevMan), version 5.1.7 (Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark).

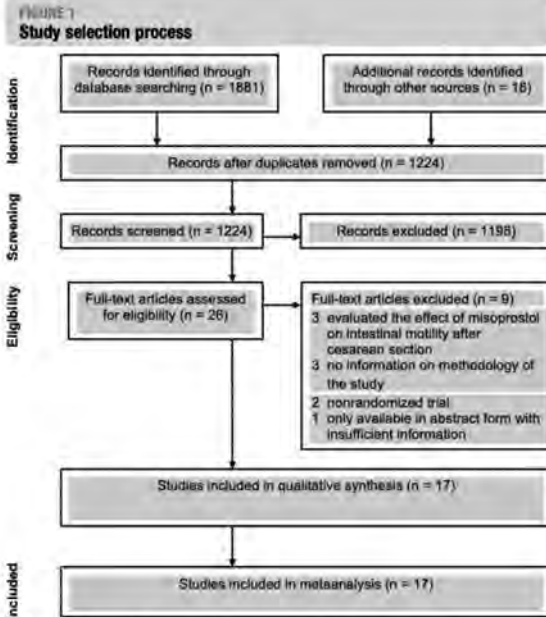
#### RESULTS

##### Study selection, details, and quality

The searches yielded 1899 citations, of which 26 were considered to be potentially eligible (Figure 1). Nine studies were excluded. Three of these studies evaluated only the effect of misoprostol on intestinal motility after cesarean delivery, 3 provided very little information on the methodology, 2 were non-RCTs, and the remainder was available only in abstract form with insufficient

information on methods and results. The list of studies excluded is available from the authors upon request. Seventeen studies,<sup>38-54</sup> including 3174 women, fulfilled the inclusion criteria of which 7 evaluated misoprostol vs oxytocin ( $n = 700$ ),<sup>39,40,42,45,47,49,54</sup> one evaluated misoprostol vs ergometrine ( $n = 374$ ),<sup>31</sup> 8 evaluated misoprostol plus oxytocin vs oxytocin ( $n = 1918$ ),<sup>41,43,44,46,48,50,52,53</sup> and one 3-arm trial evaluated misoprostol vs oxytocin vs misoprostol plus oxytocin ( $n = 182$ ).<sup>38</sup>

The main characteristics of studies included in the review are shown in Table 1. Thirteen trials were conducted in developing countries (3 in India, 2 in Egypt, and 1 each in China, Iran, Thailand, Pakistan, Nigeria, Tunisia, Mexico, and Ecuador), 2 in the United Kingdom, and 1 each in the United States and Switzerland. Seven studies included women undergoing elective cesarean delivery and 10 included women undergoing both elective and emergency cesarean delivery. Regional anesthesia was used in 15 studies and general anesthesia in 2 studies. Twelve studies excluded women with any risk factors associated with an increased risk of intraoperative or postoperative hemorrhage, 3 excluded women with some risk factors, and 4 did not report on exclusion criteria. The sample size ranged from 40–400 (median, 174). Of the 17 trials included in the review, 8 evaluated misoprostol using the sublingual route, 4 using the oral route, 3 using the rectal route, and 1 each used buccal and intrauterine routes in doses of 200  $\mu\text{g}$  (2 studies), 400  $\mu\text{g}$  (9 studies), 500  $\mu\text{g}$  (1 study), 600  $\mu\text{g}$  (1 study), and 800  $\mu\text{g}$  (4 studies). The most common dose used in studies evaluating the sublingual route was 400  $\mu\text{g}$ , and 800  $\mu\text{g}$  in studies that evaluated the rectal and intrauterine routes. Misoprostol was used after delivery of the neonate in 12 studies and before delivery of the neonate in 5 studies (orally<sup>38</sup> or rectally<sup>37</sup> at the time of peritoneal incision, rectally just before onset of cesarean section<sup>31</sup> or after urinary catheter placement,<sup>52</sup> and sublingually after tracheal intubation<sup>53</sup>). It should be noted that in 7 studies that compared misoprostol with placebo, all



Cimás-Agudelo. Misoprostol vs vacuum hemorrhage during cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2013.

women received an intravenous infusion of oxytocin in doses ranging from 5–20 IU. Overall, misoprostol was compared with oxytocin in 16 trials and with ergometrine in 1 trial. Nine trials used oxytocin 20 IU and 6 used 10 IU intravenously. The remaining study used oxytocin 20 IU intramyometrially. The main primary outcome measures were intraoperative blood loss (12 studies), difference between preoperative and postoperative hemoglobin and/or hematocrit levels (10 studies), postoperative blood loss (6 studies), use of additional uterotonic agents (5 studies), and drug-related adverse effects (2 studies).

Figure 2 shows methodological quality of studies included in the systematic review. Thirteen studies had adequate generation of allocation sequence and reported adequate concealment of

allocation. Nine trials were double masked and placebo controlled, 13 had an adequate handling of incomplete outcome data, and 14 were free of suggestion of selective outcome reporting. Fifteen studies appeared to be free of other sources of bias. Seven trials met all 7 methodological criteria and were considered to be at low risk of bias. One study met 6 criteria, 4 met 5 criteria, and the remaining 5 met <5 criteria. Blood loss was measured using objective methods in 10 studies<sup>38,42,43,45,47–49,52–54</sup> and clinical estimation in 5 studies,<sup>39,40,46,50,51</sup> unmeasured in 1 study,<sup>44</sup> and unreported in another.<sup>41</sup>

#### Misoprostol vs oxytocin

##### Sublingual misoprostol vs oxytocin

Four trials at moderate/high risk of bias, with a total of 400 women,

compared sublingual misoprostol to oxytocin (Table 2).<sup>42,45,49,54</sup> There was a trend toward a lower mean intraoperative blood loss among women who received sublingual misoprostol (mean difference, 55 mL) although it was not statistically significant (95% CI, –115 to 5;  $P = .07$ ;  $I^2 = 58\%$ ). One study showed a significant reduction in the mean postoperative blood loss associated with the use of sublingual misoprostol (mean difference, –23 mL; 95% CI, –32 to –14;  $P < .00001$ ).<sup>49</sup> The rates of both shivering and any side effect were higher among women allocated to sublingual misoprostol than among women allocated to oxytocin (49% vs 3%; RR, 18.3; 95% CI, 6.8–48.8;  $I^2 = 20\%$ ; NNT for harm 2, 95% CI, 1–6, and 53% vs 29%; RR, 1.82; 95% CI, 1.07–3.08;  $I^2 = 52\%$ ; NNT for harm 4, 95% CI, 2–49, respectively). No statistically significant differences were found between sublingual misoprostol and oxytocin for other outcomes. One study reported that the mean cost of uterotonic agents was significantly lower in the misoprostol group than in the oxytocin group (US\$2.0 ± 0.8 vs US\$5.1 ± 0.9; mean difference, –3.1; 95% CI, –3.4 to –2.9;  $P < .00001$ ).<sup>47</sup> Sensitivity analysis could not be performed because none of the 3 trials was double masked.

#### Oral misoprostol vs oxytocin

Two trials with a moderate risk of bias,<sup>39,40</sup> including 100 women, compared oral misoprostol with oxytocin (Table 2). There were no significant differences between oral misoprostol and oxytocin for any of the outcomes evaluated.

#### Rectal misoprostol vs oxytocin

One trial at low risk of bias (n = 200 women)<sup>47</sup> compared rectal misoprostol with oxytocin (Table 2). Women who used rectal misoprostol, compared with those who received oxytocin, had a statistically significant reduction in mean intraoperative and postoperative blood loss (mean difference, –90 mL; 95% CI, –147 to –32;  $P = .002$ , and mean difference, –40 mL; 95% CI, –76 to –4;  $P = .03$ , respectively) and blood loss >50 mL (RR, 0.73; 95% CI, 0.54–0.99),

**TABLE 1**  
**Characteristics of studies included in systematic review**

Study	Location	Inclusion/exclusion criteria	Sample size	Interventions	Primary outcome
Chen et al. <sup>11</sup> 1998	China	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inclusion: women undergoing elective cesarean section under regional anesthesia</li> <li>Exclusion: unpaired</li> </ul>	162	<ol style="list-style-type: none"> <li>Misoprostol 800 µg orally at time of peritoneal incision (n = 80)</li> <li>Dylochol 20 µg injected into uterine muscle followed by 20 µg intravenous bolus after delivery of baby (n = 38)</li> <li>Misoprostol 800 µg orally plus dylochol 20 µg injected into uterine muscle after delivery of neonate (n = 44)</li> </ol>	Postoperative blood loss
Acharya et al. <sup>12</sup> 2001	United Kingdom	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inclusion: women undergoing elective cesarean section under regional anesthesia</li> <li>Exclusion: unpaired</li> </ul>	80	<ol style="list-style-type: none"> <li>Misoprostol 400 µg orally after cord clamping (n = 38)</li> <li>Dylochol 10 µg intravenous after cord clamping (n = 39)</li> </ol>	Intraoperative blood loss and difference between preoperative and postoperative hemoglobin and hematocrit
Lakshmapathy et al. <sup>13</sup> 2001	United Kingdom	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inclusion: women undergoing elective or emergency cesarean section under spinal or epidural anesthesia</li> <li>Exclusion: &gt;2 previous cesarean sections or history of uterine rupture</li> </ul>	80	<ol style="list-style-type: none"> <li>Misoprostol 500 µg orally plus placebo intravenous bolus after cord clamping (n = 39)</li> <li>Dylochol 10 µg intravenous bolus plus oral placebo tablet after cord clamping (n = 39)</li> </ol>	Intraoperative blood loss, difference between preoperative and postoperative hemoglobin and use of additional uterotonic agents
Humen et al. <sup>14</sup> 2005	United States	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inclusion: women undergoing elective or emergency cesarean section under regional anesthesia</li> <li>Exclusion: unpaired</li> </ul>	352	<ol style="list-style-type: none"> <li>Misoprostol 200 µg placed in buccal space after cord clamping (n = 172)</li> <li>Placebo tablet placed in buccal space after cord clamping (n = 178)</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>All women received oxytocin 20 IU intravenous bolus over a period of 8 h after cord clamping</li> </ul>	Need for additional uterotonic agents
Warda et al. <sup>15</sup> 2006	India	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inclusion: women with singleton term pregnancy undergoing elective or emergency cesarean section under spinal anesthesia</li> <li>Exclusion: women with any one factor associated with increased risk of postpartum hemorrhage: anemia, multiple gestation, antepartum hemorrhage, polyhydramnios, prolonged labor, &gt;2 previous cesarean sections and/or history of uterine rupture, and current or previous heart or liver disease, renal disorder, or chronic hypertension</li> </ul>	109	<ol style="list-style-type: none"> <li>Misoprostol 400 µg sublingually after delivery of baby (n = 52)</li> <li>Dylochol 20 µg intravenous infusion over a period of 8 h after delivery of baby (n = 52)</li> </ol>	Intraoperative blood loss, difference between preoperative and postoperative hemoglobin and need for additional uterotonic agents

Copyright © 2007 by Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

**TABLE 1**  
**Characteristics of studies included in systematic review**

Study	Location	Inclusion/exclusion criteria	Sample size	Interventions	Primary outcome
Lapere et al. <sup>16</sup> 2008	Switzerland	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inclusion: women undergoing scheduled or elective cesarean section under spinal anesthesia</li> <li>Exclusion: women undergoing emergency cesarean delivery within 30 min of admission, fetal distress, fetal malposition, placenta previa, HELLP syndrome, hypotension to prostaglandins, coagulopathy, severe systemic disorder, ASA class ≥3, severe anemia, prior myelomeningocele, and liver</li> </ul>	58	<ol style="list-style-type: none"> <li>Misoprostol 800 µg orally plus intravenous infusion of normal saline over a period of 8 h after cord clamping (n = 29)</li> <li>Dylochol 20 µg intravenous infusion over a period of 8 h plus oral placebo tablet after cord clamping (n = 29)</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>All women received oxytocin 8 IU intravenous bolus after cord clamping</li> </ul>	Intraoperative and postoperative blood loss, and drug-related adverse effects
Gourgi Diaz et al. <sup>17</sup> 2009	Mexico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inclusion: women with singleton or multiple pregnancy undergoing elective cesarean section under regional anesthesia</li> <li>Exclusion: women with placenta previa, blood dyscrasias, enlarged myocardial stress, and obstetric hemorrhage secondary to uterine laceration</li> </ul>	200	<ol style="list-style-type: none"> <li>Misoprostol 800 µg intravenous after placental extraction (n = 100)</li> <li>Placebo intravenous after placental extraction (n = 100)</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>All women received oxytocin 20 IU intravenous bolus over 15 min followed by intravenous infusion of 40 mL/min after delivery of baby</li> </ul>	Difference between preoperative and postoperative hemoglobin and hematocrit
Shakher et al. <sup>18</sup> 2009	Iran	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inclusion: women with term pregnancy (37-40 wks of gestation) undergoing elective cesarean section under general anesthesia</li> <li>Exclusion: women with multiple gestation, protracted labor (&gt;12 h), &gt;2 previous cesarean sections, history of uterine rupture, hemoglobin &lt;8 g/dL, coagulopathy, and history of heart, renal, or liver disorders</li> </ul>	100	<ol style="list-style-type: none"> <li>Misoprostol 400 µg sublingually after delivery of baby (n = 50)</li> <li>Dylochol 20 µg intravenous bolus after delivery of baby (n = 50)</li> </ol>	Intraoperative blood loss and difference between preoperative and postoperative hemoglobin
Fatih et al. <sup>19</sup> 2009	Turkey	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inclusion: women undergoing elective or emergency cesarean section under spinal anesthesia at &lt;32 wks of gestation</li> <li>Exclusion: women with placenta previa, placental abruption, multiple gestation, gestational age &lt;32 wks, stillbirths, cesarean section under general anesthesia, anemia, hemolytic disorders, HELLP syndrome, history of antepartum hemorrhage or uterine rupture, &gt;2 previous cesarean sections, protracted labor, and medical fever</li> </ul>	250	<ol style="list-style-type: none"> <li>Misoprostol 200 µg sublingually plus infusion of 20 IU intravenous bolus of 10 IU over 30 min after cord clamping (n = 125)</li> <li>Dylochol 20 µg intravenous bolus of 10 IU and infusion of 10 IU over 30 min after cord clamping (n = 125)</li> </ol>	Difference between preoperative and postoperative hemoglobin
Chaudhri et al. <sup>20</sup> 2010	India	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inclusion: women undergoing elective or emergency cesarean section under spinal anesthesia</li> </ul>	200	<ol style="list-style-type: none"> <li>Misoprostol 800 µg orally at time of peritoneal incision</li> </ol>	Intraoperative and postoperative blood loss, and difference between

Copyright © 2010 by Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

**TABLE 3**  
**Characteristics of studies included in systematic review** (continued)

Study	Location	Inclusion/exclusion criteria	Sample size	Interventions	Primary outcomes
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Exclusion: women with multiple gestation, polyhydramnios, fetal macrosomia, epidural analgesia, hemorrhage, subchorionic labor, anemia, severe osteomalacia, long QTc, &gt;2 previous cesarean sections, known hypersensitivity to prostaglandins, cesarean sections with indications such as cord origins or gross fetal brachycardia, and cardiovascular respiratory, liver, or hematological diseases</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>plus placebo intravenous infusion (n = 150)</li> <li>Oplothin 60 μ intravenous bolus over 30 min after delivery of baby followed by intravenous infusion at 40 mL/min over a period of 3 to 5 min (total bolus rectally at time of postpartum infusion (n = 150))</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>prospectively and postoperative hemoglobin</li> </ul>
Chalermwong <sup>16</sup>	Thailand	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inclusion: women with singleton pregnancy undergoing elective or emergency cesarean section under spinal anesthesia</li> <li>Exclusion: multiple pregnancy, gestational age &lt;32 wks, hypersensitivity to prostaglandins, temperature &gt;37.2°C, hemoglobin &lt;8 g/dL, uteroplacental hemorrhage, polyhydramnios, severe pre-eclampsia, and fetal distress</li> </ul>	120	<ol style="list-style-type: none"> <li>Misoprostol 400 μg sublingually after cord clamping (n = 60)</li> <li>Placebo tablets sublingually after cord clamping (n = 60)</li> <li>All women received oxytocin 20 IU intravenous infusion after cord clamping</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>intraoperative blood loss</li> </ul>
Osunkola et al. <sup>17</sup>	Nigeria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inclusion: women with term singleton pregnancy undergoing elective or emergency cesarean section under spinal anesthesia</li> <li>Exclusion: women with multiple gestation, placenta previa, antepartum hemorrhage, unexplained vaginal bleeding, cesarean section under general anesthesia, preexisting medical illnesses (cardiovascular renal, or hepatic dysfunction), clotting disorders, severe pre-eclampsia, eclampsia, prolonged obstructed labor and contraindications to prostaglandin administration</li> </ul>	100	<ol style="list-style-type: none"> <li>Misoprostol 400 μg sublingually after delivery of baby (n = 50)</li> <li>Oxytocin 20 IU intravenous infusion after delivery of baby (n = 50)</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>intraoperative and postoperative blood loss, difference between preoperative and postoperative hemoglobin, need for additional uterotonic agents, and drug-related adverse effects</li> </ul>
Dasgupta and Singh <sup>18</sup>	India	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inclusion: women undergoing elective or emergency cesarean section under spinal or epidural anesthesia</li> <li>Exclusion: none</li> </ul>	174	<ol style="list-style-type: none"> <li>Misoprostol 400 μg sublingually after cord clamping (n = 80)</li> <li>Placebo tablets sublingually after cord clamping (n = 94)</li> <li>All women received oxytocin 20 IU intravenous infusion (8 IU over 30 min followed by intravenous infusion of 40 mL/min over a period of 6 hr after cord clamping)</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>intraoperative blood loss, need for additional uterotonic agents, and difference between preoperative and postoperative hemoglobin</li> </ul>
Ah and Huda <sup>19</sup>	Bangladesh	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inclusion: women with parity &lt;4 and hemoglobin &gt;11 g/dL undergoing elective or emergency cesarean section</li> <li>Exclusion: parity &gt;4</li> </ul>	374	<ol style="list-style-type: none"> <li>Misoprostol 800 μg rectally just before start of cesarean section (n = 187)</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>intraoperative blood loss &gt;500 mL and postoperative hemoglobin</li> </ul>

Continued on page 4348

**TABLE 3**  
**Characteristics of studies included in systematic review** (continued)

Study	Location	Inclusion/exclusion criteria	Sample size	Interventions	Primary outcomes
				<ol style="list-style-type: none"> <li>Oplothin 0.5 mg intravenous bolus at delivery of baby (n = 187)</li> </ol>	
Eldehbi <sup>20</sup>	Egypt	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inclusion: women with singleton pregnancy, &gt;39 wks of gestation, and parity &lt;5 undergoing elective repeat cesarean section under spinal anesthesia</li> <li>Exclusion: women with acute first cesarean section, hypertension, diabetes mellitus, abnormal sonographic findings, abnormal placenta, and abnormal coagulation profile</li> </ul>	460	<ol style="list-style-type: none"> <li>Misoprostol 400 μg rectally after uterine catheter placement (n = 200)</li> <li>Placebo tablets rectally after uterine catheter placement (n = 200)</li> <li>All women received oxytocin 10 IU intravenous infusion over 30 min after cord clamping</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>intraoperative and postoperative blood loss, and difference between preoperative and postoperative hemoglobin</li> </ul>
El Taha et al. <sup>21</sup>	Egypt	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inclusion: women aged 18–35 y with uncomplicated singleton pregnancy of at least 36 wks of gestation and ASA class I-II undergoing elective cesarean section under general anesthesia (propofol)</li> <li>Exclusion: women with history of allergy to prostaglandins, bleeding tendency, anemia, bleeding disorders, cardiac or inflammatory bowel disease, multiple pregnancy, pre-eclampsia, placenta previa, abnormal placenta, previous postpartum hemorrhage, antepartum hemorrhage, parity &gt;4, uterine fibroids, and obstructive growth restriction or other fetal abnormalities</li> </ul>	360	<ol style="list-style-type: none"> <li>Misoprostol 400 μg sublingually after tracheal intubation (n = 170)</li> <li>Placebo tablets sublingually after tracheal intubation (n = 190)</li> <li>All women received oxytocin 10 IU intravenous infusion after cord clamping</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Postoperative blood loss</li> </ul>
Dasilvas-Saenz et al. <sup>22</sup>	Ecuador	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inclusion: women with uncomplicated singleton pregnancy &gt;34 wks of gestation, undergoing elective or emergency cesarean section under regional anesthesia</li> <li>Exclusion: women with severe anemia (&lt;8 mg/dL), multiple gestation, polyhydramnios, previous uterine rupture, current or previous coagulopathy, fetal death, and fever &gt;38.5°C</li> </ul>	100	<ol style="list-style-type: none"> <li>Misoprostol 400 μg sublingually after delivery of baby (n = 50)</li> <li>Oxytocin 10 IU intravenous bolus over 45 min after delivery of baby followed by intravenous infusion at 40 mL/min (infusion was not reported) (n = 50)</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>intraoperative blood loss</li> </ul>

ASA, American Society of Anesthesiologists; mg/dL, milligram per deciliter.

Continued on page 4348

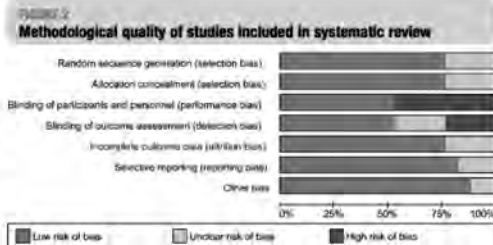
and a significant increase in the mean postoperative hemoglobin (mean difference, 0.4 g/dL; 95% CI, 0.1–0.8;  $P = .02$ ). Rectal misoprostol was associated with a marginally significant increase in the risk of shivering. No significant differences were seen in other outcomes.

**Misoprostol plus oxytocin vs oxytocin alone**

**Sublingual misoprostol plus oxytocin vs oxytocin alone**

Four trials, which included 910 women, evaluated this comparison (Table 3).<sup>48,49,50,51</sup> Three of these studies were double masked and had a low risk of bias.<sup>48,50,51</sup> The combined use of sublingual misoprostol and oxytocin, compared with the use of oxytocin alone, was associated with a significant reduction in the mean decrease in hematocrit (mean difference, -2.1%; 95% CI, -3.4 to -0.8;  $P = .001$ ; 3 trials, 736 women;  $I^2 = 91%$ ) and use of additional uterotonic agents (11% vs 31%; RR, 0.33; 95% CI, 0.18–0.62; 3 trials, 660 women;  $I^2 = 61%$ ; NNT for benefit 5, 95% CI, 4–9). In addition, there was a trend toward a decrease in both the mean intraoperative blood loss and the mean decrease in hemoglobin with the use of sublingual misoprostol plus oxytocin. One study reported a significant reduction in mean postoperative blood loss (mean difference, -265 mL; 95% CI, -282 to -248;  $P < .00001$ ).<sup>51</sup>

The use of sublingual misoprostol combined with oxytocin was associated with a statistically significant increase in the rates of shivering and pyrexia (19% vs 9%; RR, 2.01; 95% CI, 1.50–2.70;  $I^2 = 34%$ ; NNT for harm 10, 95% CI, 6–21, and 10% vs 4%; RR, 2.58; 95% CI, 1.50–4.45;  $I^2 = 8%$ ; NNT for harm 17, 95% CI, 8–54, respectively). Moreover, 1 study reported a significant increase in the rate of abdominal pain,<sup>51</sup> and another showed an increase in the rate of any side effect.<sup>49</sup> One trial in which sublingual misoprostol was administered before delivery of the baby in women undergoing cesarean delivery under general anesthesia reported that Apgar scores at 1 and 5 minutes and neonatal cardiovascular status did not differ significantly between the study



Condi-Agudelo: Misoprostol to reduce hemorrhage during cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol 2013.

groups.<sup>52</sup> There were no significant differences between the groups in the risk of other outcomes.

After the sensitivity analysis limited to trials with adequate concealment allocation and double masking, the effect of the combined use of sublingual misoprostol and oxytocin on reduction in the use of additional uterotonic agents did not change (RR, 0.33; 95% CI, 0.18–0.62) whereas the reduction in the mean decrease in hematocrit turned nonsignificant (mean difference, -1.5%; 95% CI, -3.5 to 0.5;  $P = .14$ ). However, the reduction in the mean decrease in hemoglobin became statistically significant (mean difference, -0.1 g/dL; 95% CI, -0.2 to -0.1;  $P = .001$ ).

**Oral misoprostol plus oxytocin vs oxytocin alone**

This comparison included 1 trial (56 women) at low risk of bias (Table 3).<sup>43</sup> Shivering was significantly more common among women allocated to oral misoprostol plus oxytocin than in women allocated to oxytocin alone (36% vs 8%; RR, 4.46; 95% CI, 1.08–18.5). No significant differences were observed between the groups for other outcome measures.

**Buccal misoprostol plus oxytocin vs oxytocin alone**

One trial (352 women) at low risk of bias<sup>45</sup> compared buccal misoprostol plus oxytocin with oxytocin alone (Table 3). Women in the buccal misoprostol plus oxytocin group were less likely to require an additional uterotonic agent than those

in the oxytocin alone group (26% vs 42%; RR, 0.61; 95% CI, 0.45–0.83; NNT for benefit 6, 95% CI, 4–14). There were no significant differences between the groups in other outcome measures.

**Rectal misoprostol plus oxytocin vs oxytocin alone**

One study at low risk of bias<sup>51</sup> involving 400 women evaluated this comparison (Table 3). The combined use of rectal misoprostol and oxytocin, compared with the use of oxytocin alone, was associated with a significant reduction in the mean intraoperative and postoperative blood loss (mean difference, -191 mL; 95% CI, -252 to -130;  $P < .00001$ , and mean difference, -139 mL; 95% CI, -166 to -112;  $P < .00001$ , respectively), mean decrease in hematocrit (mean difference, -3.5%; 95% CI, -4.2 to -2.9;  $P < .00001$ ), and use of additional uterotonic agents (7% vs 18%; RR, 0.39; 95% CI, 0.22–0.70; NNT for benefit 9, 95% CI, 7–19), and a significant increase in mean Apgar score at 5 minutes (mean difference, 0.2; 95% CI, 0.1–0.3;  $P = .005$ ). There were no differences between rectal misoprostol plus oxytocin and oxytocin alone groups for other outcomes, including mean Apgar score at 1 minute and admission to the neonatal intensive care unit.

**Intrauterine misoprostol plus oxytocin vs oxytocin alone**

One trial (200 women) at low risk of bias<sup>44</sup> compared intrauterine misoprostol plus oxytocin with oxytocin alone (Table 3). The use of intrauterine

TABLE 2  
Misoprostol compared with oxytocin

Outcome	No. of trials	No. of events/total no. or total no.		Relative risk or mean difference (95% CI)	P value	I <sup>2</sup> (%)
		Misoprostol	Oxytocin			
<b>PRIMARY OUTCOMES</b>						
<b>Mean intraoperative blood loss, mL</b>						
Sublingual misoprostol	4 <sup>42,45,49,54</sup>	200	200	-55 (-115 to 5)	.07	58
Oral misoprostol	2 <sup>39,40</sup>	50	50	20 (-53 to 93)	.59	0
Rectal misoprostol	1 <sup>47</sup>	96	94	-90 (-147 to -32)	.002	NA
<b>Mean postoperative blood loss, mL</b>						
Sublingual misoprostol	1 <sup>49</sup>	50	50	-23 (-32 to -14)	< .00001	NA
Rectal misoprostol	1 <sup>47</sup>	96	94	-40 (-76 to -4)	.03	NA
<b>Mean fall in hemoglobin, g/dL</b>						
Sublingual misoprostol	2 <sup>42,45</sup>	100	100	0.1 (-0.2 to 0.3)	.61	0
Oral misoprostol	2 <sup>39,40</sup>	50	50	0.1 (-0.2 to 0.4)	.34	0
Rectal misoprostol	1 <sup>47</sup>	96	94	-0.2 (-0.4 to 0.0)	.07	NA
<b>Mean fall in hematocrit, %</b>						
Oral misoprostol	1 <sup>39</sup>	30	30	0.6 (-0.7 to 1.9)	.38	NA
<b>Use of additional uterotonic agents</b>						
Sublingual misoprostol	4 <sup>42,45,49,54</sup>	57/200	67/200	0.85 (0.64-1.14)	.27	33
Oral misoprostol	2 <sup>39,40</sup>	8/50	4/50	1.87 (0.21-16.53)	.57	63
Rectal misoprostol	1 <sup>47</sup>	11/96	14/94	0.77 (0.37-1.61)	.49	NA
<b>SECONDARY OUTCOMES</b>						
<b>Blood loss &gt;500 mL</b>						
Sublingual misoprostol	1 <sup>42</sup>	47/50	46/50	1.02 (0.92-1.14)	.70	NA
Oral misoprostol	1 <sup>40</sup>	17/20	17/20	1.00 (0.77-1.30)	1.00	NA
Rectal misoprostol	1 <sup>47</sup>	38/96	51/94	0.73 (0.54-0.99)	.05	NA
<b>Blood loss &gt;1000 mL</b>						
Sublingual misoprostol	2 <sup>42,54</sup>	17/100	22/100	0.77 (0.44-1.36)	.37	0
Oral misoprostol	2 <sup>39,40</sup>	4/50	4/50	1.00 (0.27-3.67)	1.00	0
Rectal misoprostol	1 <sup>47</sup>	1/96	6/94	0.16 (0.02-1.33)	.09	NA
<b>Blood transfusion</b>						
Sublingual misoprostol	1 <sup>49</sup>	1/50	0/50	3.00 (0.13-71.92)	.50	NA
Oral misoprostol	2 <sup>39,40</sup>	2/50	1/50	1.67 (0.23-12.18)	.61	0
Rectal misoprostol	1 <sup>47</sup>	0/96	3/94	0.14 (0.01-2.67)	.19	NA
<b>Postoperative hemoglobin, g/dL</b>						
Sublingual misoprostol	2 <sup>42,45</sup>	100	100	-0.4 (-0.9 to 0.0)	.06	66
Rectal misoprostol	1 <sup>47</sup>	96	94	0.4 (0.1-0.8)	.02	NA
<b>Shivering</b>						
Sublingual misoprostol	3 <sup>42,49,54</sup>	73/150	4/150	18.25 (6.82-48.8)	< .00001	20
Oral misoprostol	2 <sup>39,40</sup>	15/50	10/50	1.50 (0.82-2.75)	.19	0
Rectal misoprostol	1 <sup>47</sup>	8/96	1/94	7.83 (1.00-61.42)	.05	NA

Casals-Aparicio. Misoprostol to reduce hemorrhage during cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2013.

(continued)



TABLE 3  
Misoprostol compared with oxytocin (continued)

Outcome	No. of trials	No. of events/total no. or total no.		Relative risk or mean difference (95% CI)	P value	I <sup>2</sup> (%)
		Misoprostol	Oxytocin			
<b>Pyrexia</b>						
Sublingual misoprostol	1 <sup>52</sup>	8/50	2/50	4.00 (0.89–17.91)	.07	NA
Oral misoprostol	2 <sup>20,41</sup>	0/50	0/50	Not estimable	NA	NA
Rectal misoprostol	1 <sup>47</sup>	2/96	4/94	0.49 (0.09–2.61)	.40	NA
<b>Nausea</b>						
Sublingual misoprostol	2 <sup>40,54</sup>	2/100	9/100	0.26 (0.07–1.02)	.05	0
<b>Vomiting</b>						
Sublingual misoprostol	3 <sup>42,48,54</sup>	9/150	9/150	1.00 (0.43–2.34)	1.00	0
Oral misoprostol	1 <sup>30</sup>	2/30	3/30	0.67 (0.12–3.71)	.64	NA
Rectal misoprostol	1 <sup>47</sup>	2/96	3/94	0.65 (0.11–3.82)	.64	NA
<b>Headache</b>						
Sublingual misoprostol	3 <sup>42,48,54</sup>	7/150	12/150	0.60 (0.25–1.41)	.24	0
<b>Any side effect</b>						
Sublingual misoprostol	2 <sup>40,49</sup>	53/100	29/100	1.82 (1.07–3.08)	.03	52

CI, confidence interval; NA, not applicable.

Conlin, Agudelo. Misoprostol as uterine hemorrhage during spontaneous delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2013.

misoprostol combined with oxytocin was associated with a significant reduction in the mean decrease in hemoglobin and hematocrit (mean difference,  $-0.6$  g/dL; 95% CI,  $-0.9$  to  $-0.3$ ;  $P = .0002$ , and mean difference,  $-1.8\%$ ; 95% CI,  $-2.8$  to  $-0.7$ ;  $P = .001$ , respectively), and higher levels of mean postoperative hemoglobin and hematocrit (mean difference,  $0.6$  g/dL; 95% CI,  $0.3$ – $0.9$ ;  $P = .0007$ , and mean difference,  $1.6\%$ ; 95% CI,  $0.6$ – $2.6$ ;  $P = .002$ , respectively). The rates of use of additional uterotonic agents, blood transfusion, and adverse maternal effects did not differ significantly between the groups.

#### Other comparisons

A 3-arm trial at high risk of bias,<sup>54</sup> involving 182 women, compared oral misoprostol vs intramyometrial oxytocin vs oral misoprostol plus intramyometrial oxytocin. Women in the oral misoprostol alone and oral misoprostol plus intramyometrial oxytocin groups had a lower mean postoperative blood loss than those in the intramyometrial

oxytocin alone group (mean difference,  $-133$  mL; 95% CI,  $-155$  to  $-111$ ;  $P < .00001$ , and mean difference,  $-137$  mL; 95% CI,  $-158$  to  $-116$ ;  $P < .00001$ , respectively). There were no significant differences between oral misoprostol alone and oral misoprostol plus intramyometrial oxytocin groups in mean postoperative blood loss. Another trial at high risk of bias (374 women)<sup>55</sup> compared rectal misoprostol with intravenous ergometrine. Women who received rectal misoprostol had a significantly lower rate of both intraoperative blood loss  $>500$  mL and postoperative hemoglobin levels  $<9$  g/dL than those who received intravenous ergometrine (7% vs 13%; RR, 0.52; 95% CI, 0.27–0.98, for both outcomes). No other outcome measures were reported in this study.

#### COMMENT

##### Principal findings

Several systematic reviews have been published recently on the use of misoprostol for the prevention of postpartum hemorrhage after vaginal delivery.<sup>56–57</sup>

This is the first study that has systematically evaluated the use of misoprostol for reducing intraoperative and postoperative blood loss in women undergoing cesarean delivery. The pooled evidence in our systematic review shows that, overall, the combined use of misoprostol and oxytocin appears to be more effective than oxytocin alone in reducing intraoperative and postoperative hemorrhage at cesarean delivery. The evidence was strongest for the subgroup of trials that used sublingual and rectal misoprostol. The reduction in intraoperative and postoperative hemorrhage associated with the combined use of misoprostol and oxytocin could be explained by the initial rapid effect of oxytocin followed by the sustained effect of misoprostol on uterine contractility. In fact, after a single intravenous injection, oxytocin appears in the circulation within 15 seconds, reaches maximum concentrations in 60 seconds, and has a short half-life (4–10 minutes).<sup>58</sup> In contrast, the peak concentration after sublingual and rectal administration of misoprostol is achieved at about 30 and

**TABLE 3**  
**Misoprostol plus oxytocin compared with oxytocin**

Outcome	No. of trials	No. of events/total no. or total no.		Relative risk or mean difference (95% CI)	P value	I <sup>2</sup> (%)
		Misoprostol plus oxytocin	Oxytocin			
<b>PRIMARY OUTCOMES</b>						
Mean intraoperative blood loss, mL						
Sublingual misoprostol	3 <sup>46,48,53</sup>	454	456	-139 (-300 to 21)	.09	99
Oral misoprostol	1 <sup>43</sup>	28	25	-29 (-159 to 101)	.66	NA
Buccal misoprostol	1 <sup>41</sup>	173	179	24 (-16 to 64)	.24	NA
Rectal misoprostol	1 <sup>52</sup>	200	200	-191 (-252 to -130)	<.00001	NA
Mean postoperative blood loss, mL						
Sublingual misoprostol	1 <sup>53</sup>	179	187	-265 (-282 to -248)	<.00001	NA
Oral misoprostol	1 <sup>43</sup>	28	25	28 (-30 to 86)	.34	NA
Rectal misoprostol	1 <sup>52</sup>	200	200	-139 (-166 to -112)	<.00001	NA
Mean fall in hemoglobin, g/dL						
Sublingual misoprostol	3 <sup>46,48,50</sup>	275	269	-0.2 (-0.5 to 0.1)	.13	66
Intrauterine misoprostol	1 <sup>44</sup>	100	100	-0.6 (-0.9 to -0.3)	.002	NA
Mean fall in hematocrit, %						
Sublingual misoprostol	3 <sup>46,48,53</sup>	364	372	-2.1 (-3.4 to -0.8)	.0001	91
Buccal misoprostol	1 <sup>41</sup>	173	179	-0.2 (-0.5 to 0.1)	.11	NA
Rectal misoprostol	1 <sup>52</sup>	200	200	-3.5 (-4.2 to -2.9)	<.00001	NA
Intrauterine misoprostol	1 <sup>44</sup>	100	100	-1.8 (-2.8 to -0.7)	.001	NA
Use of additional uterotonic agents						
Sublingual misoprostol	3 <sup>48,50,53</sup>	35/329	102/331	0.33 (0.18-0.62)	.0005	61
Oral misoprostol	1 <sup>43</sup>	0/28	0/25	Not estimable	NA	NA
Buccal misoprostol	1 <sup>41</sup>	45/173	76/179	0.61 (0.45-0.83)	.002	NA
Rectal misoprostol	1 <sup>52</sup>	14/200	36/200	0.39 (0.22-0.70)	.002	NA
Intrauterine misoprostol	1 <sup>44</sup>	3/100	6/100	0.50 (0.13-1.94)	.32	NA
<b>SECONDARY OUTCOMES</b>						
Blood loss >500 mL						
Sublingual misoprostol	1 <sup>50</sup>	73/90	77/84	0.86 (0.79-1.00)	.05	NA
Blood loss >1000 mL						
Sublingual misoprostol	3 <sup>46,48,50</sup>	25/275	29/269	0.85 (0.52-1.39)	.53	0
Buccal misoprostol	1 <sup>41</sup>	24/173	22/179	1.13 (0.66-1.94)	.66	NA
Blood transfusion						
Sublingual misoprostol	3 <sup>48,50,53</sup>	3/394	17/396	0.24 (0.02-2.60)	.24	65
Oral misoprostol	1 <sup>43</sup>	0/28	0/25	Not estimable	NA	NA
Buccal misoprostol	1 <sup>41</sup>	3/173	3/179	1.03 (0.21-5.06)	.97	NA
Rectal misoprostol	1 <sup>52</sup>	0/200	0/200	Not estimable	NA	NA
Intrauterine misoprostol	1 <sup>44</sup>	0/100	0/100	Not estimable	NA	NA

Cande-Agüero. Misoprostol to reduce hemorrhage during cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2013.

(continued)

(TABLE 3)

**Misoprostol plus oxytocin compared with oxytocin (continued)**

Outcome	No. of trials	No. of events/total no. or total no.		Relative risk or mean difference (95% CI)	P value	I <sup>2</sup> (%)
		Misoprostol plus oxytocin	Oxytocin			
<b>Postoperative hemoglobin, g/dL</b>						
Sublingual misoprostol	2 <sup>48,50</sup>	150	144	0.1 (-0.4 to 0.6)	.88	84
Oral misoprostol	1 <sup>43</sup>	28	25	-0.5 (-1.3 to 0.3)	.20	NA
Intrauterine misoprostol	1 <sup>44</sup>	100	100	0.6 (0.3-0.9)	.0007	NA
<b>Postoperative hematocrit, %</b>						
Sublingual misoprostol	2 <sup>48,53</sup>	239	247	1.4 (-2.2 to 5.0)	.44	95
Intrauterine misoprostol	1 <sup>44</sup>	100	100	1.6 (0.6-2.6)	.002	NA
<b>Shivering</b>						
Sublingual misoprostol	4 <sup>46,48,50,53</sup>	87/454	43/456	2.01 (1.50-2.70)	< .00001	34
Oral misoprostol	1 <sup>43</sup>	10/28	2/25	4.46 (1.08-18.45)	.04	NA
<b>Pyrexia</b>						
Sublingual misoprostol	4 <sup>46,48,50,53</sup>	44/454	17/456	2.58 (1.50-4.45)	.0006	8
Rectal misoprostol	1 <sup>52</sup>	11/200	13/200	0.85 (0.39-1.84)	.67	NA
Intrauterine misoprostol	1 <sup>44</sup>	8/100	4/100	2.00 (0.62-6.43)	.24	NA
<b>Nausea</b>						
Sublingual misoprostol	3 <sup>46,50,53</sup>	52/394	26/396	1.90 (0.87-4.17)	.11	64
Oral misoprostol	1 <sup>43</sup>	0/28	1/25	0.30 (0.01-7.02)	.45	NA
<b>Vomiting</b>						
Sublingual misoprostol	2 <sup>48,50</sup>	20/215	13/209	1.51 (0.78-2.95)	.22	0
Intrauterine misoprostol	1 <sup>44</sup>	3/100	3/100	1.00 (0.21-4.84)	1.00	NA
<b>Diarrhea</b>						
Sublingual misoprostol	1 <sup>53</sup>	2/179	0/187	5.22 (0.25-108.0)	.28	NA
Intrauterine misoprostol	1 <sup>44</sup>	0/100	0/100	Not estimable	NA	NA
<b>Abdominal pain</b>						
Sublingual misoprostol	1 <sup>53</sup>	24/179	13/187	1.93 (1.01-3.67)	.04	NA
Intrauterine misoprostol	1 <sup>44</sup>	7/100	8/100	0.88 (0.33-2.32)	.79	NA
<b>Headache</b>						
Sublingual misoprostol	1 <sup>46</sup>	4/125	2/125	2.00 (0.37-10.72)	.42	NA
Oral misoprostol	1 <sup>43</sup>	0/28	1/25	0.30 (0.01-7.02)	.45	NA
<b>Any side effect</b>						
Sublingual misoprostol	1 <sup>46</sup>	48/125	19/125	2.53 (1.58-4.04)	.0001	NA
<b>Appar score at 1 min</b>						
Rectal misoprostol	1 <sup>52</sup>	200	200	-0.3 (-0.6 to 0.0)	.08	NA
<b>Appar score at 5 min</b>						
Rectal misoprostol	1 <sup>52</sup>	200	200	0.2 (0.1-0.3)	.005	NA
<b>NICU admission</b>						
Rectal misoprostol	1 <sup>52</sup>	6/200	9/200	0.66 (0.23-1.88)	.43	NA

CI, confidence interval; NA, not applicable; NICU, neonatal intensive care unit.

Conde-Agüeda. Misoprostol to reduce hemorrhage during cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol 2013.

40-65 minutes, respectively, with a duration of action of about 3 and 8 hours, respectively.<sup>59</sup>

In addition, we found no statistically significant differences between misoprostol and oxytocin in reducing intraoperative and postoperative hemorrhage at cesarean delivery. Nevertheless, it is noteworthy that this finding is based on a few small trials with methodological limitations, mainly lack of double masking. Trials comparing misoprostol with oxytocin should be considered equivalence or noninferiority trials designed to evaluate whether misoprostol is not superior but equivalent to or not inferior to oxytocin.<sup>60</sup> None of the trials that compared misoprostol with oxytocin were planned or had the statistical power to evaluate equivalence or noninferiority between the 2 agents. Therefore, the lack of statistical significance between misoprostol and oxytocin found in our review does not imply that these drugs have the same efficacy in reducing perioperative hemorrhage at cesarean delivery. Overall, the rates of side effects, mainly shivering and pyrexia, were higher among women who received misoprostol alone or combined with oxytocin than among women who received oxytocin alone. The increased risk of side effects was more apparent in trials that used sublingual misoprostol than in trials that used other routes of misoprostol administration. There were no significant differences in Apgar scores at 1 and 5 minutes and admission to the neonatal intensive care unit between misoprostol and oxytocin groups, although these outcomes were reported in only 2 of the 5 trials that used misoprostol before delivery of the neonate.

#### Strengths and limitations of the study

The reliability and robustness of our results are supported by the use of the most rigorous methodology for performing a systematic review and meta-analysis of RCTs, the comprehensive literature search without language restrictions and including the gray literature and conference proceedings that identified studies published in English, Spanish, French, Chinese, and Thai; the inclusion of a relatively large number of

studies in the systematic review, most of which were published in recent years; the strict assessment of methodological quality of included trials; the quantitative summary of the evidence; the performance of subgroup analyses according to route of administration of misoprostol and combined use of oxytocin; and the sensitivity analysis restricted to trials at low risk of bias.

Some limitations of this study should be acknowledged. First, there was substantial statistical heterogeneity in several of the metaanalyses performed; therefore, our findings should be interpreted in this context. Nevertheless, in most of the comparisons, the estimates showed the same direction of effect, which could suggest the absence of clinical heterogeneity among the studies. We used random effects models to pool data across studies to attempt to incorporate any heterogeneity and explored possible sources of heterogeneity such as study quality. In addition, we stratified analyses by route of misoprostol administration and the combined use of oxytocin. Despite this, we could not explain most of the heterogeneity, which may be due to differences in study population, doses of misoprostol and oxytocin, cesarean delivery technique, surgical experience, method of assessment of blood loss, or trial implementation. Second, some subgroup analyses were based on small numbers of patients. As a result, our analysis was limited in its power to estimate effects within these subgroups and to detect differences, if any exist, among women in predetermined subgroups. Third, several studies did not report results of important primary outcome measures included in our review, such as postoperative blood loss and decrease in hematocrit in trials comparing misoprostol and oxytocin, and postoperative blood loss and decrease in hemoglobin in trials comparing misoprostol plus oxytocin and oxytocin alone. Thus, our metaanalysis may be underpowered for such outcomes. It is possible that, if these results were reported more consistently, effect sizes might be different. Finally, like any systematic review, ours is limited by the quality of original data. Only

about half of the trials included in the metaanalyses were considered to be at low risk of bias. Nevertheless, sensitivity analyses restricted to high-quality trials comparing misoprostol plus oxytocin and oxytocin alone upheld most results obtained with the overall metaanalyses.

Thus far, no systematic review on the prophylactic use of misoprostol at cesarean delivery for reducing intraoperative and postoperative hemorrhage has been published. A recent Cochrane review assessed the effectiveness of prophylactic prostaglandin use as part of the routine management of the third stage of labor for the prevention of postpartum hemorrhage.<sup>31</sup> A total of 57 trials that evaluated misoprostol were included in this review. Only 7 trials included in our review were also included in the Cochrane review.<sup>40-46</sup> Data provided by these studies were pooled with data from studies that evaluated misoprostol in women after vaginal delivery. This review found that oral or sublingual misoprostol, compared with placebo, significantly reduced the risk of severe postpartum hemorrhage and blood transfusion. Nevertheless, when compared with oxytocin, oral misoprostol was associated with a significant increase in the risk of severe postpartum hemorrhage and use of additional uterotonic agents, but with a trend toward fewer blood transfusions. Overall, misoprostol was associated with an increased risk of shivering and pyrexia compared with both placebo and oxytocin. No results were reported for women receiving misoprostol at cesarean delivery.

Carbetocin, a synthetic analogue of human oxytocin with structural modifications that increase its half-life (thereby prolonging its pharmacological effects), has been proposed for the prevention of postpartum hemorrhage following cesarean delivery. A recent Cochrane review reported that carbetocin decreased significantly the use of additional uterotonic agents in women undergoing cesarean delivery when compared to oxytocin (RR, 0.64; 95% CI, 0.51-0.81; 4 trials, 1173 women).<sup>61</sup> There were no differences between carbetocin and oxytocin in postpartum hemorrhage >500 and >1000 mL, intraoperative

blood loss, blood transfusion, decrease in hemoglobin, and adverse effects. Our systematic review and metaanalysis showed that the combined use of sublingual misoprostol and oxytocin was superior to oxytocin alone, because the combination significantly reduced the need for additional uterotonic agents by 67% (RR, 0.33; 95% CI, 0.18–0.62). Moreover, the use of combined sublingual misoprostol and oxytocin was associated with a significant reduction in the mean decrease in hematocrit and a trend toward a decrease in both the mean intraoperative blood loss and the mean decrease in hemoglobin. It should be noted that the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada recommends the use of carbeteocin instead of oxytocin in elective cesarean delivery for the prevention of postpartum hemorrhage and to decrease the need for additional uterotonic agents.<sup>62</sup>

#### Implications for practice

Currently, there is insufficient evidence to establish equivalence between misoprostol and oxytocin in the control of intraoperative and postoperative hemorrhage during cesarean delivery. Moreover, misoprostol is associated with increased rates of side effects. Therefore, misoprostol by itself cannot be recommended to replace oxytocin as a first-line prophylactic uterotonic agent for the control of blood loss at cesarean delivery. If future equivalence or noninferiority trials show that misoprostol is as efficacious as oxytocin in the reduction of perioperative hemorrhage at cesarean delivery, then misoprostol could be considered as an option in settings in which the use of oxytocin is not feasible.

The results of our review show that misoprostol as an adjunct to oxytocin is more effective than oxytocin alone for reducing intraoperative and postoperative blood loss during cesarean delivery. Hence, the use of misoprostol, possibly 400 µg sublingually after cord clamping, in addition to oxytocin, should be considered in women undergoing elective or emergency cesarean delivery under regional or general anesthesia. This prophylactic strategy could be especially useful in women undergoing

emergency cesarean delivery or under general anesthesia, which are well-known risk factors for postpartum hemorrhage associated with this surgical procedure.<sup>17,23,23a,63</sup> Some trials have reported that misoprostol has the additional effect of increasing intestinal motility after cesarean delivery and allowing early oral feeding, which could reduce the risk of postoperative ileus and shortened hospital stay length, and allow early breast-feeding.<sup>64–66</sup> This effect has been reported in trials that administered misoprostol rectally after surgery, but it is unclear if similar effects can be obtained if the drug is administered sublingually.

Finally, it should be noted that although 13 of 17 studies were conducted in developing countries, the results of this systematic review and metaanalysis are very likely applicable to industrialized ones. In fact, the median mean intraoperative blood loss and mean duration of surgery in the control group of the 4 studies conducted in developed countries was very similar to that in the control group of the 13 studies conducted in developing countries (650 vs 651 mL, and 42 vs 43 minutes, respectively). Moreover, the cesarean section technique used was very similar in all 17 studies included in the review.

#### Implications for research

Equivalence or noninferiority RCTs are needed to compare the efficacy of misoprostol and oxytocin in reducing perioperative hemorrhage at cesarean delivery. Such trials should have sufficient statistical power to establish equivalence or noninferiority between the 2 drugs, be double masked to minimize the risk of bias in the assessment of the outcomes, and measure intraoperative and postoperative blood loss as objectively and accurately as possible.

Further research on the combined use of misoprostol and oxytocin could focus on determining the best route of administration and the optimal dose of misoprostol for reducing perioperative hemorrhage at cesarean delivery, the cost-effectiveness of this intervention, and the short- and long-term

consequences of infants exposed to misoprostol in utero. Moreover, trials comparing misoprostol plus oxytocin vs carbeteocin would be justified. ■

#### REFERENCES

1. Giliberto L, Bolzan JM, Lauer JA, Beltrán AP, Meriáns M, Altrabé F. Inequities in the use of cesarean section deliveries in the world. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:531.e11–531.e19.
2. Ananth CV, Vintzileos AM. Trends in cesarean delivery at primiparous gestation and association with perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:505.e1–8.
3. Zhang J, Trendelenburg J, Reddy LM, et al. Contemporary cesarean delivery practice in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:326.e1–10.
4. Yametti R, Che X, Gao Y, et al. Cesarean section delivery among primiparous women in rural China: an emerging epidemic. *Am J Obstet Gynecol* 2012;202:55.e1–5.
5. Catalano D, Strickland D, Lawinski JM, Fassett MJ, Koenig C, Jacobsen SJ. Racial and ethnic disparities in the trends in primary cesarean delivery based on indications. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:422.e1–7.
6. Brennan DJ, Robinson MS, Murphy M, O’Heirly C. Comparative analysis of international cesarean delivery rates using 10-group classification identifies significant variation in spontaneous labor. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:308.e1–8.
7. Tang S, Li X, Wu Z. Rising cesarean delivery rates in primiparous women in urban China: evidence from three nationwide household health surveys. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1527–32.
8. Bailit JL, Love TE, Mercer B. Rising cesarean rates: are patients sicker? *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1800–3.
9. Beltrán AP, Meriáns M, Lauer JA, et al. Rates of cesarean section: analysis of global, regional and national estimates. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21:98–113.
10. Khan KS, Wojcylis D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066–74.
11. Joseph KS, Rouleau J, Homer MS, Young DC, Linton RM, Basiletti TF. Investigation of an increase in postpartum hemorrhage in Canada. *BJOG* 2007;114:751–9.
12. Ford JB, Roberts CL, Simpson JM, Vaughan J, Cameron CA. Increased postpartum hemorrhage rates in Australia. *Int J Gynecol Obstet* 2007;96:237–43.
13. Callaghan WM, Kukula EV, Berg CJ. Trends in postpartum hemorrhage: United States, 1994–2006. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:353.e1–6.
14. Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Lefler LR. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg* 2010;110:1368–73.

15. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists no. 76: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006;108:1039-47.
16. Pritchard JA, Baldwin RM, Dickey JC, Wiggins KM, Reid GP, Bruce DM. Blood volume changes in pregnancy and the puerperium. II: red blood cell loss and changes in apparent blood volume during and following vaginal delivery, cesarean section, and cesarean plus total hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1962;94:1271-82.
17. Magarin EF, Evans S, Hutchison JM, Collins R, Laroche G, Morrison JC. Postpartum hemorrhage after cesarean delivery: an analysis of risk factors. *South Med J* 2005;98:681-5.
18. Al-Zirfi F, Vanger S, Forsén L, Stray-Pedersen B. Effects of onset of labor and mode of delivery on severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:273.e1-9.
19. Carroll G, Cuesta C, Abalos E, Gülmazoglu AM. Epidemiology of postpartum hemorrhage: a systematic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:999-1012.
20. Kolla T, Ölan P, Skjeldstedt FE. Risks for preoperative excessive blood loss in cesarean delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:658-63.
21. Kramer MS, Dahhou M, Valerand D, Liston R, Joseph KS. Risk factors for postpartum hemorrhage: can we explain the recent temporal increase? *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:810-9.
22. Chang CC, Wang IT, Chen YH, Lin HC. Anesthetic management as a risk factor for postpartum hemorrhage after cesarean deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:462.e1-7.
23. Skjeldstedt FE, Ölan P. Blood loss after cesarean delivery: a registry-based study in Norway, 1999-2008. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:76.e1-7.
24. Larsson C, Salvendy S, Wiklund I, Pajunen S, Andolf E. Estimation of blood loss after cesarean section and vaginal delivery has low validity with a tendency to exaggeration. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:1448-52.
25. Stafford I, Diddy GA, Clark SL, Bellotti MA. Visually estimated and calculated blood loss in vaginal and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:519.e1-7.
26. Toledo P, McCarthy RJ, Burke CA, Goetz K, Wong CA, Grobman WA. The effect of live and web-based education on the accuracy of blood-loss estimation in simulated obstetric scenarios. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:400.e1-5.
27. Begley CM, Gyle GM, Devane D, McGuire W, Waaks A. Active versus expectant management for women in the third stage of labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD007412.
28. National Collaborating Center for Women's and Children's Health. Cesarean section: NICE clinical guideline. London: RCOG Press; 2011.
29. Bonanno G, Gaddipati S. Mechanisms of hemostasis at cesarean delivery. *Clin Perinatol* 2008;35:531-47.
30. Dyer RA, Butwick AJ, Carvalho B. Oxytocin for labor and cesarean delivery: implications for the anesthesiologist. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:255-61.
31. Tunçalp Ö, Holtmeyr GJ, Gülmazoglu AM. Prostaglandins for preventing postpartum hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD000494.
32. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2007;146:W59-94.
33. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 (updated March 2011). *Cochrane Collaboration*; 2011.
34. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analyzing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 (updated March 2011). *Cochrane Collaboration*; 2011.
35. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
36. Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998;317:1309-12.
37. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analyses detected by a simple graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
38. Zhao Y, Li X, Peng Y. Clinical study on reduction of postpartum bleeding in cesarean section by misoprostol [in Chinese]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1998;33:403-5.
39. Acharya G, Al-Samirani MT, Patel N, Al-Haidi A, Kiserud T. A randomized, controlled trial comparing effect of oral misoprostol and intravenous syntocinon on intra-operative blood loss during cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:245-60.
40. Lokugamage AU, Paine M, Basawani B, Batroop K, Sullivan KR, Retaay HE, Rodeck CH. Active management of the third stage at cesarean section: a randomized controlled trial of misoprostol versus syntocinon. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41:411-4.
41. Hamm J, Russell Z, Botha T, Carlan SJ, Richichi K. Buccal misoprostol to prevent hemorrhage at cesarean delivery: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 2006;192:1404-6.
42. Vinnai N, Mittal S, Kumar S. Sublingual misoprostol versus oxytocin infusion to reduce blood loss at cesarean section. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;92:106-10.
43. Lapaire O, Schneider MC, Stotz M, Surbek DV, Holzgreve W, Hoesli IM. Oral misoprostol vs intravenous oxytocin in reducing blood loss after emergency cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95:2-7.
44. Quiroga Diaz R, Cantú Mata R, Tello Gutiérrez HE, Puente Villalobos M, Monterrey Garza R, Martínez Mendoza A. Intravaginal misoprostol for the prevention of bleeding cesarean [in Spanish]. *Ginecol Obstet Mex* 2009;77:469-74.
45. Elkhan N, Dorocian M, Lashkarzadeh R. The effect of sublingual misoprostol versus intravenous oxytocin in reducing bleeding after cesarean section. *J Obstet Gynaecol* 2006;29:633-6.
46. Fekih M, Jitene A, Fathallah K, et al. Benefit of misoprostol for prevention of postpartum hemorrhage in cesarean section: a randomized controlled trial [in French]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2009;38:588-92.
47. Chaudhuri P, Banerjee GB, Mandal A. Rectally administered misoprostol versus intravenous oxytocin infusion during cesarean delivery to reduce intraoperative and postoperative blood loss. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;100:25-9.
48. Chalermpolnaps MD. Efficacy of sublingual misoprostol in prevention of postpartum hemorrhage in cesarean section: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [in Thai]. *Reg 4-5 Med J* 2010;29:325-35.
49. Oworicko KM, Arowojolu AO, Okunola MA. Effect of sublingual misoprostol versus intravenous oxytocin on reducing blood loss at cesarean section in Nigeria: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:715-21.
50. Sood AK, Singh S. Sublingual misoprostol to reduce blood loss at cesarean delivery. *J Obstet Gynecol India* 2012;62:162-7.
51. Al R, Hina F. Postpartum hemorrhage: comparison of efficacy of ergometrine with oxytocin in prophylaxis in cesarean section. *Prof Med J* 2012;19:86-90.
52. Elseddek MS. Impact of preoperative rectal misoprostol on blood loss during and after elective cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;118:149-52.
53. El Tahar MR, Warda OM, Rashid A, et al. Effects of preoperative sublingual misoprostol on uterine tone during lufurane anesthesia for cesarean section. *Rev Bras Anestesiol* 2012;62:625-35.
54. Gavilanes Sileriz VP, Morales Carrasco MF, Velasco Jácome SM. Comparison of the efficacy between misoprostol and oxytocin in the prevention of hemorrhage during cesarean section in pregnant women at >34 weeks' gestation in the gynecological and obstetrical hospital "Isidro Ayora," 2011-2012 [postgraduate thesis] [in Spanish]. Quito (Ecuador): Universidad Central del Ecuador; 2012. Available at: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/634/1/TJCE-0006-16.pdf>. Accessed Feb. 8, 2013.
55. Chu CS, Bhrikova P, Pollock AM. Rethinking WHO guidance: review of evidence for misoprostol use in the prevention of

postpartum hemorrhage. *J R Soc Med* 2012;106:336-47.  
**56.** Oladapo OT, Fawole B, Blum J, Abalola E. Advance misoprostol distribution for preventing and treating postpartum hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2: CD009336.  
**57.** Chalmow D. Postpartum hemorrhage: prevention. *Clin Evid (Online)* 2011:2011.  
**58.** Gibbers D, Boyd NH, Crooker S, Baumber S, Chard T. The circulating levels of oxytocin following intravenous and intramuscular administration of Syntometrine. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1972;79:644-6.  
**59.** Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects

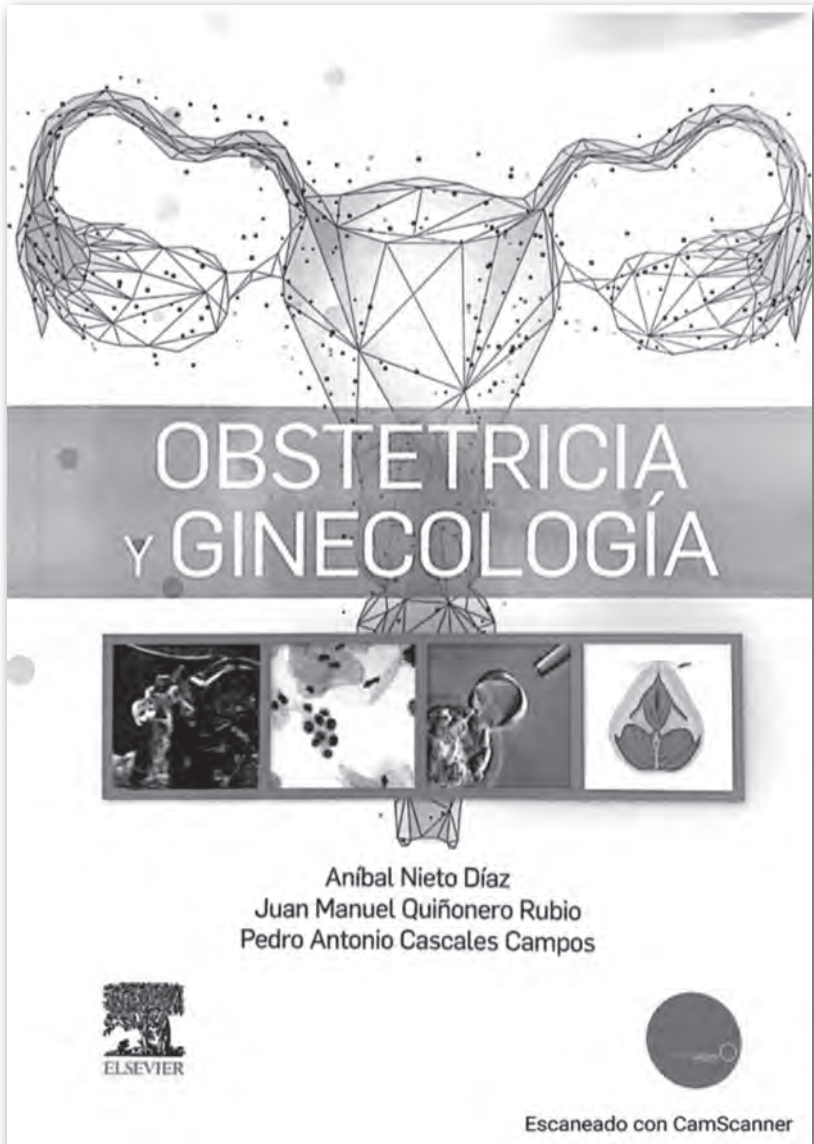
on the uterus and side effects. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99(Suppl):S160-7.  
**60.** Treadwell J, UHS, Tipton K, et al. Assessing equivalence and noninferiority: AHRQ publication no. 12-EHC045-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012.  
**61.** Su LL, Chong YS, Samuel M, Carbitocin for preventing postpartum hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD006457.  
**62.** Leduc D, Senikas V, Lalonde AB, et al. Active management of the third stage of labor: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31: 980-93.  
**63.** Hager RM, Daltveit AK, Holoss D, et al. Complications of cesarean deliveries: rates and

risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190: 429-34.  
**64.** Hu BM, Liu X, Chen ZY. Effect of misoprostol on gastrointestinal peristalsis after cesarean section [in Chinese]. *Chin J Prim Med Pharm* 2008;15:1297-8.  
**65.** Çayan F, Doruk A, Sungur MA, Ömer S. Comparison of the different dosages of rectal misoprostol on intestinal motility and pain score in high risk cesarean delivery. *Turkiye Kihkidei J Med Soc* 2010;30:1154-9.  
**66.** Adanikoh AI, Oji EO, Fasubaa GB, Onwudiegwu U, Ijoromi OA, Otaniyan O. The effect of post-cesarean rectal misoprostol on intestinal motility. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;119:159-62.

Nuestra conclusion se resume con los hallazgos siguientes: Misoprostol combined with oxytocin appears to be more effective than oxytocin alone in reducing intraoperative and post-operative hemorrhage during cesarean section. There were no significant differences in intraoperative and postoperative hemorrhage when misoprostol was compared to oxytocin. However, these findings were based on a few trials with methodological limitations.

**Libro destacado (3):**

Manual texto de Obstetricia y Ginecología.





Un tópico clásico que, en primera persona, puedo cumplir con esta obra: un profesor vocacional como el que os habla, sueña con poder ofrecer su obra a los alumnos a los que enseña.

– Se trata de un trabajo en equipo. Más de dos años de trabajo, 497 páginas, 398 preguntas tipo test, plataforma digital que más se puede pedir para estar orgulloso y ampliamente satisfecho.



– Objetivo: Buscamos que un estudiante, residente o cualquier profesional de

ciencias de la salud, con unas cuantas páginas pueda entender qué es un embarazo ectópico o un cáncer de endometrio.

– Hemos pretendido hacer un texto dinámico y ágil, lejos del clásico academicismo que, en ocasiones hace engorrosa su lectura...entre 5 y 9 páginas por tema, con apoyo digital de vídeos y terminando con una evaluación test.

– Es un libro de texto internacional, usa el español como idioma y ha nacido en nuestra Región de Murcia. Consta de 80 temas, 41 de Obstetricia y 39 de Ginecología, adaptado la actualidad de nuestra disciplina.

– Queremos que sea el libro de texto de muchas universidades, que la comunidad educativa se beneficie de la obra y que sirva para que los profesionales estén cada día mejor formados.

– Gracias a Medicalum y a Elsevier, pero sobre todo gracias a los 182 autores que desinteresadamente han colaborado, con la libertad de expresar todos. sus conocimientos científicos. Profesionales de casi todas las universidades de España y de Latinoamérica.

– Creemos que la Murcia científica y médica tenía una asignatura pen-

diente en la disciplina de Obstetricia y Ginecología y con esta obra podemos decir qué por fin, ya está realizada.



**Congreso destacado (4):**

*Presidente organizador del Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología.*

– Presidente del 36 Congreso Nacional SEGO 2021.



Este evento representó ser un congreso diferente por 3 razones:

1. Presencial tras COVID. Con restricciones y duras medidas que hemos tenido que superar.

2. Contenido científico: innovación con las mesas transversales.
3. Murcia ciudad elegida. La primera vez. Recibe a todos con el corazón abierto y su éxito se sustentó en el trabajo y esfuerzo de muchas personas, algunas de ellas de forma anónima, representando instituciones, donde he de destacar a la SEGO, nuestra Sociedad Científica, es su congreso, nuestro congreso.

Acudieron unos 1.000 inscritos y fue todo un éxito.

## 2.3 Justificación del tema elegido (Innovaciones en la Cirugía Ginecológica)

Es un honor estar aquí hoy para hablar sobre dos innovaciones importantes en cirugía ginecológica: la cirugía de mínima invasión transvaginal (V-NOTES) y la cirugía robótica.

Desde el punto de vista personal, creo que la aplicación de la **cirugía robótica** por un lado y el uso de la técnica de abordaje **V-notes** por otro, han sido los dos hechos que más han impactado en la vida profesional que estoy viviendo.

La historia de la cirugía ginecológica se remonta a miles de años atrás. A lo largo de los años, las técnicas y los conocimientos médicos han evolucionado para mejorar la atención y el tratamiento de las enfermedades y afecciones relacionadas con el sistema reproductivo femenino. Aquí presentamos un resumen de los hitos importantes en la historia de la cirugía ginecológica:

### **Antigüedad:**

- En el antiguo Egipto, se han encontrado evidencias de tratamientos ginecológicos y obstétricos. Los papiros médicos egipcios describen técnicas para el manejo de enfermedades ginecológicas y para el parto.

### **Edad Media y Renacimiento:**

- Durante la Edad Media, gran parte de la medicina estaba influen-

ciada por la iglesia y las prácticas mágicas. Sin embargo, algunos médicos y cirujanos comenzaron a realizar intervenciones ginecológicas básicas, como el drenaje de quistes ováricos y la extirpación de tumores uterinos.

- En el Renacimiento, la anatomía y la cirugía progresan de forma notoria. Tras el sueño de la Edad Media, renacieron las artes, las ciencias y también la Obstetricia.
- Siglo XVII: En París, Francois Mauriceau (1637–1709), sólo estaba de acuerdo con la cesárea si es que la madre había muerto y, sobre su pensamiento, Burton escribió en su libro: *‘Negarse a salvar a una persona cuando está en tu poder es facilitar la muerte, en este caso facilitar la muerte de dos personas es imperdonable’*.
- El año 1650 fue trascendente para la Obstetricia. Los cirujanos tuvieron acceso a la sala de partos del Hotel Dieu en París y de esta forma los hombres iniciaron sus prácticas en Obstetricia, hecho que luego se dio en España y 100 años más tarde en Alemania.

### **Siglo XVIII:**

- En 1754, el cirujano francés Jean Louis Petit describió una técnica para la extirpación quirúrgica de los tumores ováricos. Esta fue una de las primeras intervenciones quirúrgicas realizadas específicamente en el campo de la ginecología.

### **Siglo XIX:**

- A mediados del siglo XIX, el desarrollo de la anestesia y la asepsia revolucionó la cirugía en general, incluyendo la ginecología. Estos avances permitieron realizar procedimientos más complejos y prolongados sin causar dolor o infecciones graves.
- En 1809, el médico alemán Ephraim McDowell llevó a cabo la primera ooforectomía, es decir, la extirpación quirúrgica de un ovario. Esto se considera un hito importante en la ginecología quirúrgica, ya que sentó las bases para futuras intervenciones quirúrgicas en los órganos reproductivos femeninos.

- En 1843, el médico francés Alfred Velpeau desarrolló técnicas para la extirpación de tumores uterinos y realizó una de las primeras histerectomías abdominales.
- En 1849, el médico estadounidense J. Marion Sims desarrolló técnicas quirúrgicas para la reparación de fístulas vesicovaginales, una afección debilitante que se produce después del parto prolongado y causa una comunicación anormal entre la vejiga y la vagina.
- A finales del siglo XIX, la histerectomía (la extirpación quirúrgica del útero) se convirtió en un procedimiento más seguro y común. Esta intervención se utilizaba para tratar diversas condiciones, como fibromas uterinos, tumores malignos y sangrado uterino anormal.

### **Siglo XX:**

- A principios del siglo XX, se produjeron importantes avances en la asepsia y la anestesia, lo que permitió realizar cirugías ginecológicas de manera más segura y menos dolorosa.
- En 1929, el médico alemán Ernst Wertheim introdujo la técnica de la histerectomía radical, que consiste en la extirpación del útero, los tejidos circundantes y los ganglios linfáticos para el tratamiento del cáncer de cuello uterino. Esta técnica se convirtió en el estándar de oro para el tratamiento quirúrgico del cáncer de cuello uterino durante muchas décadas.
- Durante el siglo XX, la cirugía ginecológica se benefició de los avances en tecnología y conocimiento médico. Se desarrollaron técnicas menos invasivas, como la laparoscopia, que utiliza pequeñas incisiones y una cámara para visualizar y tratar problemas en el útero, los ovarios y otras estructuras pélvicas.
- A medida que se mejoraba la comprensión de las enfermedades ginecológicas, se introdujeron nuevas técnicas quirúrgicas para tratar el cáncer de ovario, el cáncer de cuello uterino y otros tipos de cáncer ginecológico. Esto incluyó la cirugía radical, que implicaba la extirpación de los órganos reproductores internos y los ganglios linfáticos cercanos.

## **Siglo XXI:**

- En las últimas décadas, la cirugía ginecológica ha seguido evolucionando con el advenimiento de la cirugía robótica. El uso de robots quirúrgicos permite a los cirujanos realizar procedimientos precisos y menos invasivos con incisiones más pequeñas, lo que se traduce en tiempos de recuperación más cortos para las pacientes.
- Además, se han desarrollado técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, como la cirugía histeroscópica y la cirugía vaginal sin incisiones abdominales. Estos enfoques permiten tratar afecciones como los fibromas uterinos y los pólipos endometriales con menos molestias y una recuperación más rápida.

Entre las innovaciones más destacadas en cirugía ginecológica se encuentran las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, como la laparoscopia y la cirugía robótica. Estas técnicas permiten realizar procedimientos quirúrgicos a través de pequeñas incisiones en lugar de grandes incisiones, lo que reduce el dolor, la pérdida de sangre y el tiempo de recuperación del paciente. Además, estas técnicas ofrecen una mayor precisión y una visión más clara del área quirúrgica, lo que permite al cirujano realizar procedimientos más seguros y efectivos.

Otra innovación importante en cirugía ginecológica es la cirugía de mínima invasión transvaginal (NOTES, por sus siglas en inglés), que permite realizar cirugías a través de la vagina en lugar de las incisiones abdominales tradicionales. Esta técnica ofrece una recuperación aún más rápida y una disminución aún mayor en los riesgos y complicaciones asociados con la cirugía.

Además, la cirugía ginecológica está siendo cada vez más personalizada gracias a los avances en la tecnología de imagen y el uso de modelos 3D. Los cirujanos pueden utilizar estos modelos para planificar con precisión los procedimientos quirúrgicos y adaptarlos a las necesidades específicas de cada paciente.

En resumen, las innovaciones en cirugía ginecológica están permitiendo mejorar la calidad de vida de las mujeres alrededor del mundo.

Me gustaría que la Real Academia se comprometiera a promover la investigación y el desarrollo de nuevas técnicas y tecnologías que mejoren la atención médica y la salud de las mujeres.

Una vez repasada la historia, en primer lugar, me gustaría hablar sobre la cirugía V-NOTES. Esta técnica, que se realiza a través de la vagina, ofrece varias ventajas sobre la cirugía abdominal tradicional. Es menos invasiva, lo que significa que los pacientes experimentan menos dolor y una recuperación más rápida. Además, el riesgo de complicaciones postoperatorias se reduce significativamente, lo que es particularmente importante en pacientes que tienen problemas de salud subyacentes que aumentan el riesgo de complicaciones.

La cirugía V-NOTES también ofrece una mejor estética, ya que las cicatrices son mínimas o inexistentes, lo que puede ser importante para muchas mujeres. Además, esta técnica permite a los cirujanos realizar procedimientos más precisos, gracias a la capacidad de la vagina para proporcionar una mejor visibilidad y acceso a las estructuras ginecológicas.

En segundo lugar, me gustaría hablar de otra innovación importante en cirugía ginecológica como es la cirugía robótica. Este tipo de cirugía utiliza un robot controlado por un cirujano para realizar procedimientos quirúrgicos. La cirugía robótica ofrece una mayor precisión y control al cirujano, lo que puede reducir el tiempo de recuperación y minimizar los riesgos de la cirugía.

Además, la cirugía robótica permite a los cirujanos realizar procedimientos más complejos que pueden ser difíciles de realizar de otra manera. Esto puede incluir procedimientos de reconstrucción vaginal, cirugía para la endometriosis, y otros procedimientos más avanzados.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que la cirugía robótica no es apropiada para todos los pacientes. Los costos pueden ser más altos que con otras técnicas.

En conclusión, la cirugía de mínima invasión transvaginal (V-NOTES) y la cirugía robótica son dos innovaciones importantes en cirugía ginecológica que ofrecen una serie de ventajas sobre las técnicas qui-



rúrgicas tradicionales. Es importante que los cirujanos estén al tanto de estas nuevas técnicas y tecnologías para poder ofrecer el mejor tratamiento posible a sus pacientes.

## **2.4 Cirugía V-NOTES**

### **(Vaginal Natural Orificies Transluminal Endoscopy Surgery)**

#### **Introducción**

La cirugía endoscópica transluminal a través de orificios naturales (NOTES) engloba un conjunto de nuevas vías de abordaje endoscópico de la cavidad abdominal, con ventajas potenciales sobre la cirugía laparoscópica convencional. Se fundamenta en la posibilidad de realizar técnicas quirúrgicas intraperitoneales mediante la entrada en la cavidad peritoneal a través de los orificios naturales perforando el órgano que permite la entrada directa a dicha cavidad (estómago, vagina, recto, vejiga). Posteriormente se ha postulado la posibilidad de este mismo acceso para acceder al retroperitoneo y al mediastino.

A continuación, describiremos como se ha desarrollado la técnica y cómo ha sido la aplicación en nuestro país, intentado dar una visión general sobre los riesgos y beneficios de la NOTES y las necesidades básicas para poder iniciarse en esta nueva cirugía.

#### **Historia del desarrollo de una nueva modalidad de cirugía**

La primera descripción de NOTES se hizo en animales. La realizó Kallou en 2004 comunicando sus resultados satisfactorios sobre un modelo porcino al que se había realizado peritoneoscopia y biopsia hepática

por vía transgástrica consiguiendo un acceso satisfactorio a cavidad peritoneal y un cierre seguro de la gastrotomía con clips endoscópicos. Rao y Reddy realizaron al tiempo peritoneoscopias y procedimientos hepáticos y sobre órganos genitales con endoscopios flexibles por vía peroral con apoyo laparoscópico; en ese mismo año, Reddy y Rao comunicaron la primera apendicectomía en humanos por vía transgástrica<sup>2</sup>: esta intervención despertó ampliamente el interés por la aplicación clínica de NOTES.

En el año siguiente, varios grupos describen diversas técnicas en modelos animales que van despertando el interés por la factibilidad y reproducibilidad de la NOTES. El grupo de Kaloo reporta sus resultados satisfactorios con realización de ligadura de trompas y gastroyeyunotomías por vía transgástrica<sup>3,4</sup>, así como el grupo de Thompson hacen lo mismo con sus experiencias transgástricas de exploración abdominal y resección sobre órganos ginecológicos. En relación a la colecistectomía transgástrica, es también en el 2005 cuando los grupos de Swanstrom y de Park realizan de forma satisfactoria colecistectomía y colecistogastrostomía por vía transgástrica con endoscopios flexibles<sup>6,7</sup>.

Transcurrieron 2 años para que se despertara el interés por la aplicación clínica; durante ese tiempo se pudo constatar en el animal de experimentación la dificultad para realizar con seguridad la colecistectomía transgástrica y se reflexionó y experimentó en el acceso a través de la vagina. El abordaje transvaginal clínico para NOTES no fue precedido de experimentación animal amplia, ya que la accesibilidad y seguridad de este acceso estaban avaladas por el uso amplio realizado en el campo de la ginecología con la culdoscopia<sup>8-10</sup> y con el empleo de la vía vaginal para la extracción de piezas quirúrgicas<sup>11,12</sup>.

A principios de marzo de 2007, el grupo de Zorron realizó la primera serie de colecistectomías transvaginales NOTES en 4 pacientes, con base en los estudios experimentales anteriores. Poco más tarde, en el mismo mes, Bessler realizó con éxito una colecistectomía transvaginal híbrida con 3 puertas abdominales laparoscópicas. Marescaux, en abril de 2007, realizó la colecistectomía NOTES más pura en un paciente

usando solo una puerta abdominal por la que introdujo una aguja de Veress para control del neumoperitoneo y una pinza de prensión para la tracción vesicular. El grupo de Branco comunicó su experiencia con la colecistectomía híbrida realizando un caso con un solo trócar de acceso abdominal, y posteriormente una nefrectomía transvaginal con 2 trócares abdominales de 5mm. La primera colecistectomía NOTES transvaginal híbrida realizada en nuestro país fue llevada a cabo por el grupo de Noguera, en octubre de 2007, mientras que la primera colecistectomía transgástrica híbrida se llevó a cabo en noviembre de 2007 por el grupo de Lacy.

El acceso transvesical y transcolónico han sido defendidos por algunos investigadores como más adecuados para el abordaje abdominal de estructuras supramesocólicas que son a menudo más difíciles de alcanzar mediante una vía transgástrica. El grupo de Lima utiliza abordajes transgástricos y transvesicales combinados para aumentar la factibilidad de los procedimientos de moderada complejidad, tales como la nefrectomía y colecistectomía en animal de experimentación. Feussner ha publicado sus resultados sobre el abordaje transcolónico en animal de experimentación creando un modelo reproducible de acceso potencialmente seguro a la cavidad peritoneal mediante acceso a través del sigma y recto superior.

El empleo de los orificios naturales, en concreto el abordaje transvaginal, ha mostrado sus beneficios para la asistencia en la extracción de piezas quirúrgicas, permitiendo realizar abordajes laparoscópicos sin necesidad de realizar la laparotomía de asistencia, siendo esta cambiada por un abordaje transvaginal de asistencia. Este abordaje sirve para la extracción de la pieza y la realización de alguna maniobra quirúrgica adicional y se ha denominado MANOS (Minilaparoscopy Assisted Natural Orifice Surgery). Su primera descripción la realiza Tsing en 2001 bajo el nombre de culdolaparoscopia aunque pasó desapercibida hasta el advenimiento de la cirugía NOTES.

## Descripción de la técnica V-NOTES

La cirugía vaginal es un tipo de cirugía que se realiza a través de la vagina, en lugar de hacer una incisión en el abdomen. Esta técnica quirúrgica tiene varios beneficios, incluyendo una recuperación más rápida, menos dolor postoperatorio y una menor tasa de complicaciones.

Los v-notes son notas de voz que se registran durante la cirugía vaginal y que son posteriormente transcritas y archivadas en el expediente médico del paciente. Estas notas pueden ser utilizadas por los cirujanos en el futuro para recordar detalles importantes sobre la cirugía y para analizar su desempeño.

El uso de v-notes en la cirugía vaginal tiene varios beneficios. Por un lado, permite a los cirujanos documentar de manera precisa y detallada cada paso del procedimiento, lo que puede ayudar a mejorar la calidad de la atención médica. Además, estas notas pueden ser útiles en caso de que se presenten complicaciones o problemas durante la recuperación del paciente.

La cirugía vaginal es una técnica quirúrgica cada vez más utilizada debido a sus múltiples beneficios. El uso de v-notes durante este tipo de cirugía puede ser una herramienta valiosa para los cirujanos, permitiéndoles documentar y analizar su desempeño de manera detallada y precisa.

Técnica: básicamente necesitamos la denominada Plataforma de acceso transvaginal (Gelpoint V-Path) para realizar una cirugía V-Notes.



Consta de cuatro elementos esta plataforma:

– *Elemento 1*



**Retractor Alexis®**

Ofrece una retracción circunferencial para permitir el acceso transvaginal.

Disponibles tres medidas según las necesidades del procedimiento.

Facilita la extracción de especímenes grandes.

– *Elemento 2*



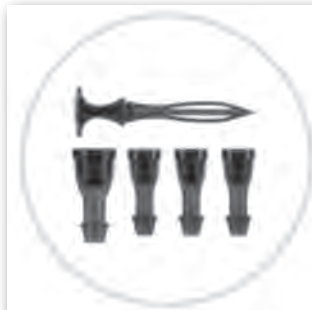
**Tapa GelSeal®**

Permite una excelente triangulación de los instrumentos estándar de laparoscopia.

Incluye dos llaves que facilitan la evacuación de humos y se adaptan al tubo estándar de laparoscopia para la insuflación.

Está disponible en dos tamaños de tapa.

– *Elemento 3*




**Puertos de auto-retención**

Permiten el uso de instrumentos laparoscópicos estándar de 5-12mm.

Ofrecen una gran libertad de movimientos y reducen la colisión de los instrumentos debido a su diseño de bajo perfil.

– *Elemento 4*



**Introduedor para el retractor Alexis**  
Facilita la colocación del retractor Alexis en la colpotomía.  
Disponible en dos diseños según la necesidad del procedimiento.

La Disposición final en el campo quirúrgico, se basa en el esquema siguiente:



A través de tres trócares, introducimos la óptica de visión (manejada por el ayudante), una pinza bipolar en la mano izquierda del cirujano y una pinza bipolar avanzada (con sellado y corte) en la mano derecha.



### **Beneficios y riesgos**

Como en todas las técnicas quirúrgicas, las nuevas modalidades de cirugía y los nuevos abordajes presentan a la vez riesgos y beneficios. La cirugía NOTES presenta beneficios reales, ya presentes desde el inicio de su andadura, y otros potenciales, que se alcanzarán cuando se consigan realizar procedimientos puros, sin apoyo de la laparoscopia.

Entre los beneficios reales, ya patentes aún con la realización de



procedimientos híbridos, es la reducción en el traumatismo de la pared abdominal. El hecho de colocar un menor número de puertas parietales en la pared abdominal y su pequeño diámetro (3 a 5mm), derivan en la aparición de menor dolor incisional y menor posibilidad de aparición de complicaciones parietales (hemorragia, infección, evisceración y eventración postoperatoria). La realización de una menor agresión al peritoneo parietal debería derivar asimismo en una menor capacidad adhesiogénica de esta cirugía. Algunas vías de abordaje a través de orificios naturales tienen la capacidad de permitir la extracción de la pieza quirúrgica sin generar los problemas derivados de la ampliación de las puertas parietales: en el acceso vaginal, la capacidad de distensión de la pared vaginal y la facilidad para el cierre de su incisión hacen de este acceso un beneficio «per sé» respecto de la extracción a través de la puerta parietal.

Algunos aspectos que se han mostrado como beneficios reales están todavía por demostrar, debiendo pasar al grupo de beneficios potenciales que resumimos en los siguientes:

<i>Beneficios potenciales de la cirugía NOTES</i>
Mayor confort postoperatorio. Menor dolor del procedimiento quirúrgico. Menor respuesta inflamatoria. Menor formación de adherencias intraperitoneales. Menor aparición de complicaciones parietales. Menor estancia hospitalaria e incapacidad laboral.

En cuanto a los riesgos de la cirugía NOTES, están los derivados de la aplicación de endoscopios flexibles para la realización de maniobras quirúrgicas y riesgos derivados de los nuevos accesos a la cavidad abdominal. Derivados del acceso a la cavidad peritoneal a través de orificios naturales, los riesgos principales son la posibilidad de contaminación de la cavidad peritoneal por gérmenes introducidos desde la luz del órgano a través del cual se accede (vagina, estómago, recto) y los problemas del

cierre de la pared del órgano, que pueden originar sangrado parietal como complicación inmediata y dehiscencia de la sutura parietal como problema tardío. El acceso a la cavidad se puede realizar de manera asistida mediante visión laparoscópica o de manera ciega con disección por planos de la pared a atravesar; este último acceso está gravado con la posibilidad de lesión de vísceras anejas, como son el recto, estructuras vasculares y asas ileales para los abordajes desde la pelvis.

La visión endoscópica flexible difiere bastante de la que habitualmente se obtiene con el laparoscopio. Existe una deformidad «en ojo de pez», que acerca más los elementos centrales y presenta una gran inestabilidad a causa de la movilidad del transportador flexible de la óptica. Como ventajas de esta nueva modalidad de visión, disponemos de la posibilidad de un mejor lavado de la lente por el sistema de irrigación junto a la misma y la opción de cambiar el ángulo de visión, de 0° a casi 90° con el mismo dispositivo, sin estar limitados al ángulo de visión único que ofrecen los laparoscopios convencionales. A pesar de esta gran movilidad de la punta del endoscopio flexible, la mejor manera de trabajar se logra afrontando la zona operatoria con el endoscopio alineado: acceso pélvico para abordar el compartimento superior o supramesocólico y acceso gástrico para abordar el compartimento inframesocólico y la pelvis.

En cuanto a los riesgos derivados del uso del endoscopio flexible y su instrumentación dependen del uso que de ellos se haga. El principal gesto que puede poner en riesgo la seguridad del procedimiento es la realización de maniobras de disección con el endoscopio flexible, ya que aparecen gestos bruscos derivados de la dificultad de realizar maniobras precisas y delicadas. En el caso de la colecistectomía y la apendicectomía, la disección del pedículo y del mesenterio es mejor realizarla de medial a lateral para evitar desplazamientos no deseados de los electrodos de coagulación hacia el pedículo hepático o las asas intestinales. La dificultad de control de una posible hemorragia es real, debido a la dificultad de realizar maniobras rápidas y a la ausencia de instrumentos adecuados para el correcto sellado vascular.

Riesgos a tener en cuenta en la actualidad con la cirugía NOTES

<i>Riesgos de la cirugía NOTES</i>
Infeción intraperitoneal. Hemorragia parietal visceral puerta entrada. Dehiscencia sutura parietal visceral entrada. Lesión vísceras adyacentes en la entrada. Lesión vísceras o estructuras en la disección. Dificultad en el control de las complicaciones.

## **Histerectomía V-Notes**

### **(vaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery)**

La histerectomía realizada mediante la técnica V-Notes, una técnica quirúrgica avanzada utilizada para extirpar el útero en mujeres. se realiza para tratar una variedad de problemas ginecológicos, como miomas uterinos, endometriosis o cáncer de útero. En la histerectomía convencional, el útero se extirpa mediante una incisión en el abdomen o en la vagina, lo que puede requerir una hospitalización prolongada y un período de recuperación prolongado.

La técnica V-Notes es una técnica quirúrgica mínimamente invasiva que permite la extirpación del útero a través de la vagina sin necesidad de realizar una incisión abdominal. En esta técnica, se utilizan instrumentos laparoscópicos y una cámara de alta definición para extirpar el útero a través de la vagina.

La histerectomía por V-Notes ofrece varios beneficios en comparación con la cirugía convencional. En primer lugar, la cirugía V-Notes utiliza una incisión vaginal, lo que puede resultar en una recuperación más rápida, menos dolor y una menor tasa de complicaciones en comparación con la cirugía abdominal. Además, la técnica V-Notes es menos invasiva, lo que significa que hay menos daño a los tejidos circundantes y un menor riesgo de infección.

Aunque la histerectomía por V-Notes ofrece varios beneficios, también hay algunas desventajas que deben tenerse en cuenta. En primer lugar,

la técnica V-Notes requiere un equipo de cirugía especializado y capacitación especial para los cirujanos, lo que puede limitar su disponibilidad para algunos pacientes. Además, no todas las pacientes son candidatas para la histerectomía por V-Notes, ya que puede haber ciertas condiciones que dificulten el acceso a través de la vagina.

En resumen, la histerectomía por V-Notes es una técnica quirúrgica avanzada que puede ofrecer beneficios significativos para los pacientes que necesitan extirpar el útero.

En las siguientes imágenes mostramos la realización técnica real en nuestro centro y en otros donde hemos sido invitados.



La cirugía endoscópica transluminal a través de orificio natural vaginal (vNOTES).

Combina los beneficios de la cirugía **laparoscópica y vaginal** mediante una **plataforma de acceso transvaginal** para el tratamiento de patologías ginecológicas.



## Aportaciones a la especialidad

La cirugía V-NOTES no solo nos aporta un abordaje par la histerectomía, sino también para otros procedimientos que podemos resumir en las siguiente:

### Aplicaciones Potenciales con vNotes

- Histerectomía
- Salpingectomía
- Ooforectomía
- Quistectomías
- Colposacrosuspensión
- Miomectomias

## 2.5 Cirugía robótica en Ginecología

### Introducción

La cirugía robótica en ginecología es un tipo de intervención que utiliza un sistema robótico para asistir al cirujano durante el procedimiento. En lugar de realizar la cirugía manualmente, el cirujano controla los movimientos del robot utilizando una consola. El robot está equipado con brazos articulados y una cámara de alta definición, lo que permite al cirujano realizar movimientos precisos y obtener una vista detallada del área quirúrgica.



La cirugía robótica en ginecología se utiliza para una variedad de procedimientos, incluyendo la histerectomía/miomectomía, endometriosis o la reparación del prolapso uterino entre otras. Este tipo de cirugía tiene varios beneficios en comparación con la cirugía tradicional, incluyendo una recuperación más rápida, menos dolor postoperatorio y una menor tasa de complicaciones.

Una de las principales ventajas de la cirugía robótica en ginecología

es su capacidad para realizar procedimientos más complejos con mayor precisión. Esto se debe a que los brazos del robot pueden realizar movimientos que son imposibles de realizar manualmente, y la cámara de alta definición proporciona una vista detallada del área quirúrgica. Además, la cirugía robótica permite al cirujano realizar incisiones más pequeñas, lo que reduce la cantidad de cicatrices y el tiempo de recuperación.

Sin embargo, la cirugía robótica en ginecología también tiene algunas desventajas. En primer lugar, es un procedimiento costoso, lo que puede limitar su disponibilidad para algunos pacientes. Además, el uso del robot requiere una curva de aprendizaje, lo que significa que los cirujanos deben recibir una capacitación especializada antes de poder realizar procedimientos robóticos.

Este tipo de cirugía permite a los cirujanos realizar procedimientos quirúrgicos con mayor precisión y menos daño a los tejidos circundantes. El cirujano controla los movimientos de los brazos robóticos y la cámara mediante una consola que está ubicada cerca del paciente. Además, la cirugía robótica en ginecología se asocia con un menor tiempo de recuperación y menos dolor postoperatorio en comparación con la cirugía convencional.

La cirugía robótica en ginecología se considera una técnica quirúrgica avanzada, ya que requiere una curva de aprendizaje para los cirujanos y es más costosa que la cirugía convencional. Sin embargo, los beneficios de esta técnica quirúrgica, incluyendo una recuperación más rápida, menos dolor postoperatorio y menos daño a los tejidos circundantes, la convierten en una opción atractiva para muchos pacientes.

En la histerectomía convencional, el útero se extirpa mediante una incisión en el abdomen o en la vagina, lo que puede requerir una hospitalización prolongada y un período de recuperación prolongado.

La ginecología oncológica se enfoca en el diagnóstico y tratamiento de cánceres femeninos, como el cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer endometrial y cáncer de vulva. En la actualidad, la cirugía robótica se ha convertido en una herramienta valiosa en la cirugía ginecológica oncológica.

En la ginecología oncológica, la cirugía robótica se ha utilizado para tratar una variedad de afecciones, como la extirpación de los ovarios, el útero, los ganglios linfáticos y otros tejidos afectados por el cáncer. La cirugía robótica también se ha utilizado para realizar procedimientos menos invasivos, como la biopsia del ganglio centinela, que ayuda a determinar si el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos.

La cirugía robótica en ginecología oncológica ofrece varios beneficios en comparación con la cirugía convencional. En primer lugar, la cirugía robótica es menos invasiva, lo que significa que hay menos dolor, menos cicatrices y una recuperación más rápida en comparación con la cirugía abdominal.

La cirugía de mínima invasión es punta de lanza en la vanguardia de la tecnología, y la cirugía robótica es parte de este nuevo desarrollo.

La cirugía laparoscópica ha evolucionado rápidamente en diversas especialidades. En el área de la ginecología, la cirugía asistida por robot se utiliza en diferentes procedimientos, principalmente en histerectomías por enfermedades benignas y malignas, y también en casos linfadenectomía, endometriosis y cirugía compleja de suelo pélvico.

La cirugía asistida por robot logró desarrollar avances técnicos que superan a la cirugía laparoscópica, como<sup>1</sup>:

- Visión en tercera dimensión (3D).
- Alta definición visual en la consola.
- Movimientos de las pinzas similares a los de la mano del médico.
- Mejor posición ergonómica durante la cirugía que evita el cansancio.

Los cirujanos que practican la cirugía robótica en padecimientos ginecológicos coinciden en que en algunos casos se reducen la pérdida de sangre y la necesidad de transfusiones, así como el tiempo de estancia hospitalaria y de reintegración a las actividades cotidianas, aunque comúnmente en los primeros casos de cada cirujano el tiempo quirúrgico puede ser más largo que la cirugía laparoscópica, dependiendo de la curva de aprendizaje de cada uno<sup>1</sup>.

Existen diferentes opiniones en cuanto a las ventajas y desventajas



que ofrece la cirugía robótica frente a la cirugía laparoscópica en padecimientos ginecológicos. Por ello, deben conocerse, como en cualquier otro tipo de cirugía, las ventajas de este sistema o abordaje quirúrgico y los riesgos potenciales inherentes a toda cirugía, y notificarlos a la paciente mediante un consentimiento informado antes de la intervención. Como en cualquier otra técnica quirúrgica, es importante que el cirujano se entrene y certifique conforme a las guías que cada institución hospitalaria indica para la práctica de la cirugía robótica, y que se mantenga actualizado constantemente mediante las herramientas que proporciona la cirugía robótica para asegurarse del uso correcto de esta tecnología y mantener siempre la destreza buscando la seguridad de la paciente en todo momento<sup>1</sup>.

### **Antecedentes de la cirugía robótica**

- 1. Un robot no debe dañar a un ser humano o, por su inacción, dejar que un ser humano sufra daño.*
- 2. Un robot debe obedecer las órdenes dadas por un ser humano, excepto cuando estas órdenes están en oposición con la primera ley.*
- 3. Un robot debe proteger su propia existencia, hasta donde esta protección no esté en conflicto con la primera o segunda leyes.*

Lo anterior es un fragmento de la novela futurista de Isaac Asimov *Yo, robot*, escrita en 1950, que muestra cómo el ser humano siempre ha mantenido un especial interés por el tema robótico<sup>1</sup>.

En un inicio los robots fueron desarrollados para actuar de manera autónoma por *Stanford Research Institute, Department of Defense, The National Aeronautics y Space Administration*, para poder atender a los soldados heridos desde un lugar seguro de manera remota. Con el paso del tiempo se dejó de utilizar la tecnología para la telecirugía y se enfocó en mejorar la técnica de cirugía con mínima invasión.

La cirugía asistida por robot surge como una solución para superar los obstáculos que se tienen en la cirugía de mínima invasión, ya que los cirujanos optaban por otras técnicas quirúrgicas al enfrentarse al

tiempo que implicaba la curva de aprendizaje, el tiempo quirúrgico que muchas veces implica el procedimiento y el cansancio físico que conlleva al contar con visión bidimensional, y los grados de movimientos limitados y la réplica del temblor de la mano del médico<sup>2</sup>.

La cirugía robótica utiliza la base de la cirugía laparoscópica complementando con extremos distales que imitan los movimientos de la mano, y además proporciona visión 3D de alta definición, lo que hace que la técnica sea aún menos invasiva al realizar cortes más finos y precisos.

En 2005 se inician los procedimientos en ginecología al ser aprobado por la Food and Drug Administration (FDA).

La cirugía robótica en ginecología se ha convertido en una herramienta valiosa para nuestro trabajo asistencial.

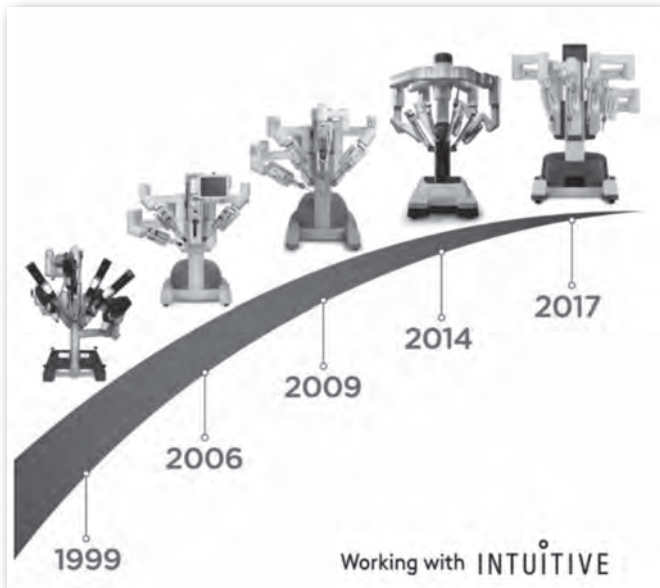
## **Componentes**

### **DaVinci Xi (última generación)**

El sistema robótico da Vinci es la última y más reciente evolución de la cirugía mínimamente invasiva: dotado de una visión 3D de alta definición, cuenta con instrumentación articulada Endowrist, y está equipado con un sistema de control simple e intuitivo, que permite al cirujano realizar intervenciones complejas mediante un abordaje mínimamente invasivo.

Nacido en el seno de Silicon Valley, a partir de patentes militares y desarrollado por la empresa californiana Intuitive Surgical Inc., el robot da Vinci se lanzó al mercado en 1999. Desde entonces ha revolucionado la cirugía robótica en Estados Unidos y el resto del mundo, ofreciendo resultados cada vez mejores con el desarrollo de las sucesivas plataformas robóticas.

En el año 2014 se lanza al mercado el sistema da Vinci Xi (IS4000), la versión más reciente y vanguardista del sistema robótico da Vinci, que actualmente cuenta en el mundo con 3900 instalaciones.



La cirugía robótica da Vinci es la síntesis perfecta de las ventajas de la cirugía abierta y la laparoscopia. El cirujano tiene una visión del campo quirúrgico ampliado y nítido, tiene la posibilidad de tratar áreas anatómicas difícilmente accesibles, y todo a través de unos accesos de unos pocos centímetros.

Precisión, mínima invasión y seguridad en la intervención se traducen en una doble ventaja, tanto para el médico como para el paciente. El uso del robot da Vinci proporciona al cirujano una mayor seguridad en la técnica quirúrgica, tanto en la disección anatómica como en la reconstrucción. Esto representa un gran beneficio para el paciente, que afronta una intervención menos traumática, con incisiones reducidas, un sangrado mínimo, una menor necesidad de transfusiones, una recuperación post operatoria menos dolorosa y más rápida, con una hospitalización, por lo tanto, más breve, y una vuelta a la vida normal más rápida y mejor de la prevista.

El sistema quirúrgico da Vinci consta de tres componentes principales:

- Consola quirúrgica: es el centro de control. A través de la consola, el cirujano controla la óptica y los instrumentos mediante dos mandos y varios pedales.
- Carro del paciente: es el componente operativo del sistema da Vinci, y se compone de cuatro brazos móviles e intercambiables, montados en una sola columna, destinados a soportar la óptica, y los instrumentos de 8 mm, de una longitud de más de 48 cm para llegar a las anatomías más complejas.
- Torre de visión: contiene la unidad central de elaboración y procesamiento de la imagen para obtener una visión real en 3D, además de equipos accesorios del sistema robótico da Vinci (electrobisturí, insufladores, etc.).



### Consola Quirúrgica



Desde la consola quirúrgica el cirujano controla y maneja, gracias a los pedales y los manipuladores, el endoscopio 3D y los instrumentos articulados EndoWrist, característicos del sistema robótico da Vinci Xi.

El cirujano trabaja con los ojos, las manos, los pies y el campo perfectamente alineados, y controlados desde la consola. La visión detallada, los movimientos a escala de las manos del cirujano, la posibilidad de pasar de una vista del campo completo a un modo de múltiples imágenes (se pueden introducir hasta dos imágenes auxiliares que se muestran junto con la visión del campo quirúrgico), hacen que las maniobras del cirujano sean más seguras, precisas y firmes.

Los instrumentos que simulan el movimiento de la muñeca (endowrist), es decir, que traducen los movimientos mecánicos del cirujano en tiempo real dentro del paciente

Una consola maestra donde el cirujano se sienta frente a la pantalla, al lado del paciente, y desde ahí controla los instrumentos robóticos a través de pinzas que toma con los dedos, y la cámara con la combinación de controles con los pedales y el embrague, con las siguientes funciones.

Endowrist y pedales.



- Movimientos: derecha-izquierda, arriba-abajo, entrada-salida.
- Control de la cámara y del enfoque, reposicionamiento de los controles manuales.
- Activación de la fuente de energía monopolar y bipolar.

Durante la cirugía, el médico es capaz de manipular, reposicionar, cortar, diseccionar, coagular y suturar. Aunque el cirujano es prácticamente autónomo, sigue siendo necesario un asistente cuya función es la realización de intercambios, succión e irrigación, así como la introducción de suturas.

### Carro del paciente



Con sus cuatro brazos es el componente quirúrgico del sistema robótico. Todos los movimientos de los brazos del robot, que controla el cirujano desde la consola, se realizan alrededor de un punto fijo en el espacio, lo que llamamos centro remoto: esta configuración permite que los instrumentos y el endoscopio se muevan reduciendo al mínimo la fuerza ejercida en el cuerpo del paciente.

Junto con el cirujano en la consola trabaja siempre un asistente, que se sitúa junto al carro del paciente en el campo estéril, encar-

gándose de la sustitución de los instrumentos y del endoscopio, y que durante la fase pre-operatoria tiene la posibilidad de seleccionar, a través de una pantalla táctil que se encuentra en la parte posterior del carro, el tipo de intervención que se va a realizar. Dependiendo del tipo de intervención el sistema colocará los brazos robóticos en una posición o en otra.

La colocación de los brazos se puede realizar también de forma manual: desde la pantalla táctil de carro de paciente se puede variar la altura y la rotación de la estructura en que están montados los brazos del robot.

El carro quirúrgico cuenta con un puntero láser situado en el centro de la estructura de los brazos, que facilita la colocación de los mismos en el campo quirúrgico.

### **Torre de visión**

La torre de visión es la unidad de elaboración y procesamiento de imagen. Está compuesta por un monitor táctil de 24 pulgadas, un electrobisturí ERBE VIO dV y una serie de estantes para almacenar el equipo quirúrgico.



## Ventajas y desventajas

### Ventajas

La cirugía robótica ofrece innumerables ventajas sobre la cirugía abierta, por lo que esta no sería un buen punto de comparación. La cirugía robótica debe compararse con la cirugía laparoscópica convencional, y sobre ella tiene varias ventajas:

- La posición ergonómica del médico durante la cirugía, que reduce la fatiga y el malestar. En algunos casos de cirugía laparoscópica, el médico puede tener problemas para manipular los instrumentos y llegar al abdomen de la paciente; en cambio, en la cirugía robótica el cirujano está sentado cómodamente en la consola y manipula los instrumentos mediante las pinzas en sus dedos y los pedales<sup>3</sup>.
- La capacidad del sistema robótico de reducir a cero el efecto del temblor (tremor) del cirujano adicionando precisión y fineza al procedimiento quirúrgico.
- Instrumentos que simulan la anatomía de la muñeca al contar con siete grados de libertad de movimiento, lo que permite que los movimientos sean naturales y en la dirección que desee el médico. Esto se denomina *instrumentación Wristed*, que proporciona mayor destreza durante la cirugía.
- Visión tridimensional y ampliación de las imágenes mediante el ángulo de las cámaras, y alta definición de las imágenes, lo que permite al cirujano contar con una visión exacta e identificar planos tisulares, vasos sanguíneos y nervios. Se ha reportado en estudios comparativos que estas características facilitan que disminuya la pérdida de sangre en las pacientes.
- Mediante la pantalla, el médico puede escribir y dar instrucciones a los ayudantes en cualquier momento de la cirugía. Si se cuenta con un sistema con doble consola, el médico puede señalar y pasar el control al cirujano de la consola vecina para continuar con el procedimiento quirúrgico.
- Habilidad para controlar cuatro instrumentos quirúrgicos, inclui-



da la cámara, lo que permite al cirujano operar con muy poca asistencia por parte del equipo quirúrgico<sup>3</sup>.

La cuarta generación del sistema da Vinci, el da Vinci Xi (IS4000), permite entre otras cosas:

- Tener una visión hasta 10 veces aumentada del campo operativo, con una resolución detallada y una visión en 3D, indudablemente superior a la de la técnica laparoscópica.
- Anular el temblor de las manos del cirujano e impedir movimientos involuntarios.
- Utilizar los cuatro brazos del robot como soporte para instrumentos o para el endoscopio. Los brazos se encuentran colocados sobre una única columna, permiten al cirujano controlar autónomamente hasta 3 instrumentos y una óptica.
- Interactuar con otras tecnologías presentes en los quirófanos de todo el mundo.
- Optimizar, mediante un sistema láser, la posición de los brazos robóticos según la intervención establecida y la posición de los trócares.
- Utilizar instrumentos con un diámetro de 8-12 mm llamados Endowrist, capaces de realizar un movimiento de casi 360°, sobre 7 ejes, proporcionando una extraordinaria precisión en cualquier movimiento
- Practicar cirugía multicuadrante es decir, puede efectuar intervenciones más complejas sobre órganos ubicados en cuadrantes diferentes, sin necesidad de mover el paciente o el robot.
- Tener una segunda consola de cirujano conectada al sistema, que permite trabajar a dos cirujanos colaborando durante la misma intervención, con óptimos resultados en términos de formación.
- Utilizar el simulador virtual para aprender el uso del sistema da Vinci.
- Por su parte, el sistema Firefly que integra, mediante la visua-

lización con la luz de fluorescencia, permite distinguir visualmente y en tiempo real, los márgenes tumorales y los ganglios linfáticos.

## Desventajas

Existen realmente pocas desventajas al utilizar el sistema quirúrgico robótico una vez que se ha logrado alcanzar la curva de aprendizaje. Quizás, haciendo a un lado el costo del equipo en un país, uno de los desafíos para todos los cirujanos es cambiar el paradigma de la falta de tacto en el robot; es decir, al igual que en la cirugía laparoscópica convencional, la ausencia de poder tocar y sentir con las manos cambia por la excepcional visión que se tiene usando la plataforma quirúrgica Da Vinci.

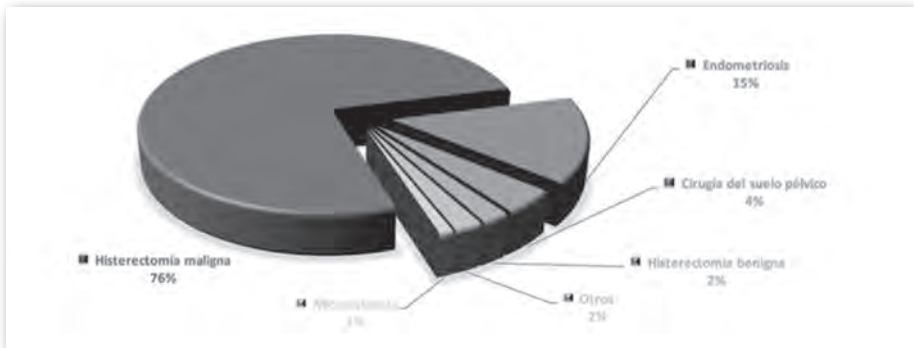
## La robótica en procedimientos ginecológicos

Entre las diferentes especialidades que hacen uso del robot da Vinci, la ginecología muestra un sensible crecimiento anual. Además de la histerectomía y la miomectomía, los tratamientos estándares actuales, se están realizando procedimientos robóticos para histerectomía radical, sacrocolpopexia y resección por endometriosis.



En concreto, las intervenciones de histerectomía (extirpación del útero) practicadas con da Vinci resultan más eficaces en la erradicación del tumor. Una mayor precisión operatoria conlleva una reducción importante de las complicaciones, una menor necesidad de transfusiones y una hospitalización más breve, todo lo cual representa un gran beneficio para la paciente.

Principales intervenciones realizadas con da Vinci:



### Ginecología oncológica

La cirugía mínimamente invasiva en ginecología oncológica ha demostrado, por estudios prospectivos y retrospectivos, destacados progresos desde la tecnología, mejores tasas de morbilidad postoperatoria y en la calidad de vida posterior. Asimismo, estudios comparativos demuestran, en muchos estudios, similares resultados que los obtenidos por la vía laparotómica.

El tratamiento quirúrgico del cáncer ginecológico se ha beneficiado de cambios significativos en las últimas décadas. Las primeras publicaciones de un tratamiento mínimamente invasivo para el cáncer ginecológico fueron en 1992.

Así, a finales de la década de 1990 y principios de la de 2000, la mayoría de las publicaciones que informaban sobre el uso de la laparoscopia para el tratamiento quirúrgico del cáncer ginecológico eran series limitadas de casos. Es por ello por lo que no estaba claro si las técnicas de cirugía mínimamente invasiva mediante laparoscopia podrían lograr una resección y estadificación oncológicas adecuadas.

La laparoscopia fue utilizada por primera vez por ginecólogos, pero los cirujanos generales fueron los primeros en demostrar que la laparoscopia podía usarse para el tratamiento del cáncer, especialmente el cáncer de colon, sin comprometer la supervivencia de los pacientes donde se utilizaban estas técnicas.

La cirugía mínimamente invasiva ha gozado de amplia acepta-

ción tanto de profesionales como de pacientes, en patología benigna y de media complejidad en patología anexial o uterina. Esto ha animado a desarrollar técnicas laparoscópicas para la exploración, el estadiaje y la resección del cáncer ginecológico. Sin embargo, su implementación para tratar el cáncer ginecológico está siendo más lenta. Las principales razones que explican la lenta implementación son debidas a la complejidad técnica de las cirugías que exigen una larga curva de aprendizaje, muchas veces relegada a los centros de tercer nivel.

En la actualidad, numerosos estudios prospectivos aleatorizados han demostrado la seguridad, en términos de calidad de vida y supervivencia, y de beneficios en cuanto a la pérdida de sangre, el dolor posoperatorio, las complicaciones perioperatorias, el tiempo de hospitalización más corto y la recuperación más rápida de la laparoscopia frente a la laparotomía en patología maligna. Estos resultados sugieren que la laparoscopia podría usarse en ciertas pacientes con cánceres ginecológicos. En este apartado, la incorporación del robot aporta una mayor precisión en la cirugía mínimamente invasiva

Por todo lo anteriormente mencionado, a continuación, se detallará la evidencia actualmente disponible en relación con la función de la cirugía endoscópica para el tratamiento de las neoplasias malignas ginecológicas.

## **Cáncer de Endometrio**

El cáncer de endometrio es la neoplasia maligna ginecológica más común. Los primeros trabajos que pusieron de manifiesto la posibilidad de tratar esta patología mediante cirugía mínimamente invasiva, surgieron a principios de la década de 1990. Ellos demostraron la viabilidad de la histerectomía laparoscópica con estadificación de los ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos para el tratamiento del cáncer de endometrio en estadio temprano.

En 2012, una revisión Cochrane estudió la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad para mujeres con cáncer

de endometrio en estadio temprano sometidas a histerectomía por laparoscopia o laparotomía. Esta revisión incluyó un total de ocho estudios y concluyeron que la laparoscopia se asocia con una menor pérdida de sangre, menos morbilidad y complicaciones posoperatorias, así como una recuperación más rápida que la laparotomía. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global fueron similares en los dos grupos, lo que indica que la laparoscopia debe ser la modalidad quirúrgica de elección para el tratamiento del cáncer de endometrio en estadio temprano.

La cirugía robótica es un enfoque quirúrgico más seguro que la laparoscopia y la laparotomía en la estadificación quirúrgica del cáncer de endometrio, con menos pérdida de sangre estimada, transfusión de sangre y conversión, y la misma cantidad de ganglios linfáticos extraídos. Sin embargo, algunos estudios han concluido que la cirugía robótica tiene resultados clínicos más favorables que la cirugía convencional, mismos resultados que la cirugía laparoscópica, pero es significativamente más caro.

RAN y cols. publicaron un meta-análisis en 2014 para comparar estas tres modalidades quirúrgicas. Se incluyeron un total de veintidós estudios en el análisis para un total de 4.420 pacientes con cáncer de endometrio. El estudio encontró que la cirugía robótica fue superior a la laparotomía en términos de complicaciones, duración de hospitalización, pérdida de sangre y transfusiones. Solo en los tiempos operatorios se vio que la laparotomía era favorable. En comparación con la laparoscopia, la cirugía robótica fue superior en términos de pérdida de sangre y tasa de conversión. Los autores señalaron que no hay ensayos aleatorizados disponibles que comparen las tres modalidades; sin embargo, llegó a la conclusión de que la cirugía robótica es segura, factible y puede tener algunas ventajas sobre la laparoscopia tradicional.

## **Cáncer de cérvix**

Ea histerectomía radical es el tratamiento de elección para el carci-

noma de cuello uterino en estadio temprano menor a 4 cm de tamaño tumoral (estadio FIGO IA2-IB2). Durante décadas, este procedimiento se ha realizado mediante laparotomía con excelentes tasas de curación. En 1992, se publicó en la literatura sobre la primera histerectomía radical laparoscópica total con disección de ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos por carcinoma de cuello uterino en estadio temprano.

Posteriormente, múltiples series de casos retrospectivas han demostrado que la histerectomía radical laparoscópica es segura, factible y tiene un perfil de morbilidad favorable sobre la histerectomía radical abdominal tradicional.

Revisiones retrospectivas adicionales también habían demostrado que la supervivencia libre de enfermedad a 5 años y las tasas de supervivencia general eran similares para los grupos abiertos y laparoscópicos para pacientes con cáncer de cuello uterino en etapa temprana.

En 2018, se publicaron los resultados del primer estudio clínico randomizado (LACC) que comparó la seguridad de la cirugía mínimamente invasiva con la cirugía convencional en mujeres con cáncer de cérvix en estadio inicial.

Un total de 319 pacientes fueron asignadas a cirugía mínimamente invasiva y 312 a cirugía abierta. De las pacientes que fueron asignadas y sometidas a cirugía mínimamente invasiva, 84,4% se sometió a laparoscopia y 15,6 % a cirugía asistida por robot. La edad media de las pacientes fue de 46 años. La mayoría de las pacientes (91,9%) se encontraban en estadio IB1 de enfermedad.

Las características de ambos grupos fueron similares con respecto a los subtipos histológicos, la tasa de invasión linfovascular, tasas de afectación de ganglios linfáticos y parametriales, tamaño del tumor, grado del tumor y tasa de uso de terapia adyuvante, observándose que las pacientes que se sometieron a una histerectomía radical mediante cirugía mínimamente invasiva tuvieron una supervivencia global significativamente menor.

Recientemente, el grupo europeo de trabajo ha continuado la estela de trabajo dejada por el LACC mediante el estudio SUCCOR, un estudio de cohorte observacional, retrospectivo, multicéntrico europeo. El objetivo principal del estudio fue evaluar la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IB1 (FIGO 2009) sometidas a histerectomía radical abierta o mínimamente invasiva. También se propusieron evaluar, como objetivo secundario, la asociación entre las maniobras quirúrgicas protectoras y el riesgo de recaída, de forma que, evitar el manipulador uterino y utilizar maniobras para evitar la diseminación del tumor en el momento de la colpotomía en la cirugía mínimamente invasiva se asoció con resultados similares a la cirugía abierta.

Recientemente se tiende a poder usar la vía mínimamente invasiva, con los cuidados recomendados en pacientes con tumores de menos de 2 cms, mientras que en los casos de más de 2 cms de tumor, la vía mixta (endoscópica/robótica seguida de laparotómica) o directamente laparotómica puede ser una práctica adecuada.

## **Cáncer de ovario**

La evidencia de la utilización de la cirugía mínimamente invasiva para la estadificación del cáncer de ovario está menos definida que para el cáncer de endometrio o de cuello uterino. Tanto la cirugía laparoscópica como la robótica se utilizan habitualmente para obtener un diagnóstico patológico de masas anexiales sospechosas. Sin embargo, en estadios avanzados, la cirugía de citorreducción primaria para el cáncer de ovario epitelial a menudo requiere resecciones intestinales, cirugía abdominal superior extensa y una evaluación completa del peritoneo abdominal y el mesenterio intestinal. Este tipo de evaluación es difícil de lograr mediante cirugía laparoscópica o robótica.

En el cáncer de ovario en estadio temprano, varios estudios retrospectivos han demostrado que la cirugía mínimamente invasiva es factible y segura. Un gran estudio retrospectivo multicéntrico in-

cluyó a 300 pacientes con cáncer de ovario en estadio temprano que se sometieron a estadificación laparoscópica o abierta. Los resultados oncológicos, incluida la tasa de recurrencia, la supervivencia sin enfermedad y la supervivencia general, fueron comparables con los datos publicados actualmente para las pacientes con cáncer de ovario en estadio temprano tratadas mediante laparotomía.

En el cáncer de ovario avanzado, actualmente no se recomienda la cirugía mínimamente invasiva para la citorreducción primaria. Sin embargo, la evaluación laparoscópica puede ser una herramienta útil para la toma de decisiones para identificar a aquellos pacientes que tienen un alto riesgo de cirugía citorreductora primaria sub-óptima y, por lo tanto, se beneficiarían de la quimioterapia neoadyuvante.

Aunque los estudios existentes no demuestran efectos negativos sobre la supervivencia asociados con la cirugía mínimamente invasiva para el cáncer de ovario, estos datos deben considerarse con cautela dadas las importantes deficiencias metodológicas en la literatura existente y la escasa cantidad de paciente analizados.

Si bien es cierto que la cirugía mínimamente invasiva parece no tener cabida en una citorreducción primaria debido a la complejidad técnica de la cirugía, numerosos grupos de trabajo están poniendo sus esfuerzos en dar evidencia sobre si la cirugía mínimamente invasiva podría tener un papel relevante en la cirugía de intervalo.

Hasta la fecha los estudios observacionales han respaldado la práctica de ofrecer cirugía citorreductora de intervalo mínimamente invasiva después de la quimioterapia neoadyuvante para pacientes bien seleccionadas con cáncer de ovario epitelial avanzado. Sin embargo, no hay datos prospectivos aleatorizados que comparen la eficacia oncológica de la cirugía citorreductora de intervalo abierto y mínimamente invasiva en el cáncer de ovario epitelial.

Como conclusiones podemos decir que, gracias a las publicaciones recientes, se puede definir mejor el uso de la laparoscopia para las neoplasias ginecológicas. Para el cáncer de endometrio, los estudios



realizados proporcionan evidencia nivel I sobre los beneficios de la cirugía laparoscópica en comparación con la cirugía convencional.

Para el carcinoma de cuello uterino, el cambio reciente de paradigma ha hecho que algunos grupos de trabajo en oncología ginecológica cambiaran su práctica médica habitual cambiando la laparoscopia por la laparotomía por la evidencia respecto al detrimento en los resultados oncológicos de la cirugía mínimamente invasiva, aunque estamos pendientes de estudios clarificadores al respecto.

Para el cáncer de ovario, se necesitan datos adicionales. La laparoscopia/Robot se puede utilizar para el tratamiento de una masa aparentemente benigna porque el riesgo de que se descubra un cáncer de ovario es bajo. Sin embargo, se requiere una técnica quirúrgica rigurosa para evitar la ruptura intraoperatoria del quiste. La estadificación del cáncer de ovario temprano está limitada por dificultades técnicas y por la falta de datos de seguridad. En el cáncer de ovario avanzado, la laparoscopia exploratoria puede ayudar a perfeccionar, planificar y adaptar los tratamientos, pero no se recomienda la laparoscopia quirúrgica.

## **Enfermedades ginecológicas benignas**

La cirugía robótica en el campo de las enfermedades ginecológicas benignas tiene una amplia indicación. En esta revisión nos enfocaremos exclusivamente en los procedimientos principales realizados, que son histerectomía, sacrocolpexia y endometriosis, además de miomectomía uterina. Nos centraremos en describir las tres primeras.

## **HISTERECTOMÍA**

La histerectomía es el segundo procedimiento ginecológico más común en los EE.UU, con aproximadamente 433,000 casos al año. Se puede realizar de varias maneras: vaginal, por laparoscopia o abdominal. Aunque más de la mitad de los casos se realizan como cirugía abdominal, desde el año 2010 la tendencia es cada vez mayor hacia la cirugía de mínima invasión.

En un análisis con metodología rigurosa que comparó los resultados de 2,300 histerectomías robóticas, 11,952 histerectomías laparoscópicas convencionales, 5,395 histerectomías por vía vaginal y 9,186 histerectomías por laparotomía en casos de patología ginecológica benigna, se llegó a la conclusión de que, en los casos de cirugía robótica cuyos cirujanos y equipo quirúrgico mantengan un alto volumen de intervenciones (mínimo 20 cirugías al año), la cirugía robótica brinda mayores ventajas que el resto de las opciones y de las vías de acceso quirúrgico.

Es interesante señalar que la realización de una histerectomía debido a causas benignas deberá abordarse primariamente por vía vaginal o laparoscópica. En consecuencia, la cirugía robótica la hemos ido reservando para cirugías con mayor grado de dificultad, como los úteros con un aumento de tamaño considerable (>14 cm) o con importantes distorsiones de su anatomía, casos en los que se sospechen adherencias pélvicas significativas, por ejemplo con endometriosis, miomectomías previas, enfermedad inflamatoria pélvica, abscesos pélvicos o antecedente de embolización de arterias uterinas, entre otros, en los que la disección que se requiere es muy fina y la tecnología robótica brinda excepcionales ventajas, sobre todo en la visualización y el avance en el desempeño operatorio.

## **SACROCOLPOPEXIA**

El prolapso de la cúpula vaginal es un acontecimiento cada vez más frecuente en la consulta ginecológica. Las opciones quirúrgicas de reconstrucción vaginal, como la fijación del ligamento sacroespinoso, la suspensión del ligamento útero-sacro y los procedimientos con malla colocada vaginalmente son tratamientos alternativos, pero tienen diferentes niveles de eficacia y se asocian con riesgos y complicaciones<sup>20</sup>.

La sacrocolpopexia robótica se ha ido desarrollando en los últimos años para tratar este tipo de padecimientos, ya que, en teoría, la realización de esta fijación sería más sencilla que la vía laparoscó-

pica convencional y, por obvias razones, que la cirugía abierta. En un estudio retrospectivo a los 44 meses después de la intervención con 51 pacientes en el que compararon los resultados de la sacrocolpopexia asistida por robot o por laparotomía en el prolapso de órganos pélvicos. Fueron intervenidas con robot 23 pacientes y con laparotomía 28. Se encontró que entre los dos grupos de pacientes no hubo diferencias significativas en cuanto a mejoría del prolapso, función sexual y función del piso pélvico, pero las intervenidas con robot tuvieron una menor pérdida sanguínea en promedio.

Otro estudio con seguimiento de 1 año, compara la sacrocolpopexia robótica y por laparotomía ( $n = 17$  y  $n = 71$ , respectivamente) en pacientes con prolapso en estadio III, y encontraron tiempos menos prolongados en la cirugía robótica (131 vs. 160 minutos), así como menores tasas de readmisión, recurrencias, días de estancia hospitalaria y complicaciones asociadas. Si se entrena a un equipo quirúrgico en la realización de cirugía robótica y sacrocolpopexia, y solo realiza este tipo de cirugía, los resultados son excelentes en términos de tiempo operatorio, que disminuye casi media hora cuando se compara con el mismo procedimiento con equipos quirúrgicos no exclusivos para el procedimiento.

## ENDOMETRIOSIS

La endometriosis es una enfermedad cada vez más habitual en nuestra sociedad que aqueja a millones de mujeres en todo el mundo, provocando diversos síntomas como dolor pélvico, dismenorrea, inflamación abdominopélvica, infertilidad, etc. El método de referencia para el diagnóstico y el tratamiento de la endometriosis es la cirugía laparoscópica. En los casos de endometriosis profunda, el tratamiento mediante cirugía laparoscópica convencional requiere un desempeño quirúrgico complejo que debe ser realizado en su mayoría por un equipo quirúrgico multidisciplinario. En estos casos, la laparoscopia asistida por robot podría ofrecer ventajas técnicas, como visión 3D, filtración de temblor y mejor ergonomía quirúrgica<sup>23</sup>.

Un estudio multicéntrico y aleatorizado que incluyó 73 pacientes (35 en el grupo de cirugía con robot y 38 en el grupo de laparoscopia convencional) intervenidas quirúrgicamente con diagnóstico de endometriosis. Encontraron un tiempo quirúrgico un poco mayor en la cirugía robótica (106 vs. 101 minutos) y no observaron diferencias significativas en cuanto a pérdida sanguínea, complicaciones intraoperatorias o posoperatorias, y tasa de conversión a laparotomía en ambas intervenciones. Además, la mejoría en calidad de vida fue similar en ambos grupos en el seguimiento a 6 meses.

Un metaanálisis sobre pacientes intervenidas por endometriosis encontraron un mayor tiempo quirúrgico en el grupo con robot que en el grupo con laparoscopia convencional, sin diferencias significativas en ambos grupos respecto a la pérdida estimada de sangre, la tasa de complicaciones y los días de hospitalización. De este modo, los beneficios de la cirugía robótica en comparación con la laparoscopia convencional en el tratamiento de la endometriosis se sugiere deben seguir estudiándose.

## **Entrenamiento y curva de aprendizaje**

Para el entrenamiento de la cirugía robótica hay varios aspectos similares al de la cirugía laparoscópica; sin embargo, la calidad de las imágenes y los movimientos intuitivos de los instrumentos hacen que sea más ágil el entrenamiento en cirugía robótica. Creemos que es fundamental y de vital trascendencia que, para entrenarse en cirugía robótica, el médico esté capacitado en cirugía laparoscópica.



A diferencia de la cirugía laparoscópica, el médico está más cómodo durante el procedimiento robótico, ya que la posición ergonómica en la

que se sienta a un lado de la paciente disminuye la fatiga y el cansancio, lo que permite que se entrene más rápido y pase la curva de aprendizaje en menor tiempo, aunque depende de su destreza y habilidad.

A pesar del rápido crecimiento de la cirugía robótica, en nuestro país no hay muchos cirujanos que se hayan capacitado para practicar esta técnica, por lo que no hay datos contundentes que demuestren cómo debe ser el entrenamiento y no está claro el número de casos que requiere cada cirujano para superar la curva de aprendizaje.

Actualmente, el entrenamiento implica práctica en un quirófano adaptado a la cirugía robótica para que el cirujano se familiarice con el entorno, así como con las funciones del robot en cuanto a brazos, trocares y consola. El cirujano, en un inicio, aprende a realizar maniobras simples, ya sea en un cerdo o en tejido humano fresco, tales como el agarre, cortes de diversos tejidos y el nudo intracorpóreo. Se sugiere que el médico practique por lo menos 8 horas en la consola robótica y quede documentado. El entrenamiento debe incluir procedimientos quirúrgicos en cerdos o cadáveres humanos.

Una vez que el médico concluye el entrenamiento, practicando movimientos en la consola y de forma práctica, tiene que realizar entre dos y cuatro cirugías (dependiendo de los requerimientos de la institución) con la supervisión de un experto o proctor asignado por la institución donde lleve a cabo su práctica.

El proctor es un médico certificado en cirugía robótica que ha cumplido con el número de casos que la institución establece y ha superado la curva de aprendizaje. Durante las cirugías se podrá sentar ocasionalmente en la consola para asesorar y aconsejar al cirujano. La pantalla táctil de la torre robótica, en donde se puede escribir y dibujar, es un instrumento útil que se aplica en estos casos.

Otra ventaja que tiene la plataforma robótica es que, a través de un programa computacional incluido en el software de la consola maestra, el médico puede realizar ejercicios y cirugías de simulación, como un piloto de una aeronave, lo cual brinda grandes ventajas porque mantiene el estar familiarizado con las funciones de la plataforma y

ayuda a no perder las habilidades y la coordinación con el sistema robótico.

Existen factores que afectan la curva de aprendizaje, tales como la complejidad de los casos, la experiencia que el médico haya tenido en cirugía laparoscópica y abdominal, y las habilidades y destrezas del equipo quirúrgico. Cada institución tiene un número mínimo de casos que cada médico tiene que cumplir para poder mantener los privilegios para efectuar cirugías asistidas por robot.



La cirugía de mínima invasión ha tenido un crecimiento exponencial en los últimos años. A medida que la tecnología continúe desarrollándose seguirán evolucionando las técnicas quirúrgicas para ginecología. Es indispensable seguir con la investigación en torno a la cirugía robótica para documentar datos y resultados clínicos que fundamenten las ventajas y los beneficios que puede proporcionar a las pacientes en comparación con la laparoscopia convencional o la cirugía abierta en padecimientos específicos.

### **Comentarios finales**

Da Vinci no es solo un robot, por ello trabajamos bajo el Ecosistema de Intuitive que siempre tiene en el centro de lo que hace al paciente, cirujano y hospital. Y proporciona una serie de productos y servicios innovadores e integrados entre sí, donde damos una importancia muy grande a la formación y entrenamiento desde antes de la adquisición del sistema y durante la vigencia del programa robótico, dado que creemos en la formación continuado y avanzada proporciona mejores

resultados al cirujano y por ende a los pacientes. Y además proporcionamos un servicio/ soporte muy específico al tratarse de una tecnología de uso crítico , nos aseguramos de que el sistema funcione correctamente, incluso nos anticipamos ante algunas posibles averías antes de que puedan dar la cara en el sistema, Análisis toda la información generada por el robot y proporcionamos sistemas de información que ayuden a interpretar los datos para buscar mejoras en la eficiencia de sistema.

## Los detalles importan

**Versatilidad**, Permite la realización de cirugías multicuadrante sin necesidad de cambiar el docking

**Seguridad**, En solo 7 segundos es posible desconectar el sistema del paciente



**Targeting**, facilita el posicionamiento de los brazos, estandarizando los procedimientos y los resultados

**Accesibilidad**, Facilita el acceso al campo operatorio y al cirujano asistente, menor espacio en quirófano

## Los detalles importan

**Concentración**, Visión centrada en el campo quirúrgico, comunicación por micrófono/altavoz

**Ergonomía**, Adaptación natural a la mano, posición confortable y natural

**Doble consola**, minimiza la curva de aprendizaje y mejora la formación "peer to peer"



**Visión 3D HD**, Visibilidad en 3D inmersiva y natural, adaptada a cada ojo humano, magnificada x10 (Digital x20 x40)

**Autonomía**, Control de todas las herramientas desde la consola de forma intuitiva durante toda la cirugía

## Los detalles importan

**Telestration**, Herramienta formativa que potencia la interacción durante la cirugía

**Core (Núcleo)**, Procesador del sistema que centraliza las funciones del sistema robótico da Vinci



**Integración**, Sistemas de energía incorporados para diferentes fuentes de energía, monopolar, bipolar e instrumental avanzado

## Tecnologías Avanzadas

El Sistema robótico da Vinci® ha desarrollado las tecnologías más avanzadas que permiten la realización de procedimientos de forma segura y eficaz



### Vessel Sealer Extend

Mejora de sus funciones y una excepcional mínima dispersión térmica.



### SureForm™

Nueva generación de Endograsadores con SmartFire.



### SynchroSeal

Instrumento único con ligil sellado y rendimiento optimizado.



### Instrumentos Endowrist™

Mayor precisión y control con instrumentos con articulación más allá de la mano humana.



### Firefly™

Visualización de imágenes con fluorescencia en tiempo real.



### SimNow™

Programa de Simulación que perfecciona las habilidades en un entorno virtual y optimiza su programa da Vinci.



### Table Motion

Cambio dinámico de la posición durante la cirugía robótica con la Mesa Trumpf TruSystem 7000dv.

**abex**  
BYCALANCA  
MEDICAL S.P.A.



## En 2022 a nivel global...

**+1.800,000**

Procedimientos realizados en 2022

**+3.000**

Artículos publicados revisados por pares en 2022

**+1.200**

Sistemas da Vinci instalados en 2022

**+11.000,000**

Procedimientos realizados hasta la fecha

**+34.000**

Artículos publicados revisados por pares hasta la fecha

**+7.500**

Sistemas da Vinci en uso clínico

## En 2022 en la península Ibérica...

**+19.000**

Procedimientos realizados en 2022

**+300**

Cirujanos formados en 2022

**+20**

Sistemas instalados en 2022

**+80.000**

Procedimientos hasta la fecha

**+2.500**

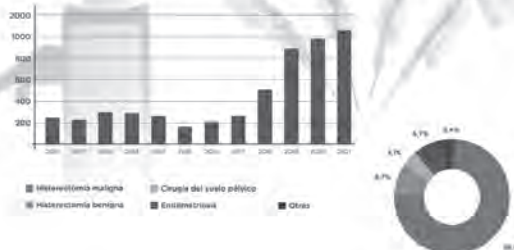
Cirujanos formados hasta la fecha

**+100**

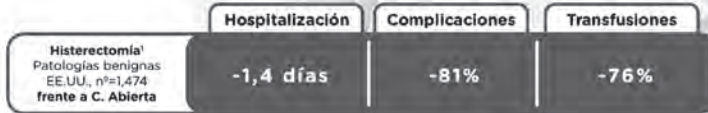
Sistemas da Vinci en uso clínico

Los estudios clínicos avalan el uso de la Cirugía Robótica da Vinci para patología maligna y benigna en Ginecología, mostrándose así como una herramienta eficaz en el tratamiento quirúrgico de procedimientos ginecológicos.

### Procedimientos ginecológicos en España y Portugal



## Procedimientos ginecológicos da Vinci® en el mundo



Estudios han demostrado ser más eficaz y segura la cirugía oncológica cuando se realiza mediante da Vinci®



1 Lindheim LB, Bell MC, Hubert HB, Behne LV, Knutsen-Larson SS, Senbadi-Kreider U. Clinical and cost comparison for hysterectomy via abdominal, standard laparoscopic, vaginal and robot-assisted approaches. *S D Med*, junio de 2015; 64(6):197-9. DOI: 203 pascim

2 Boggers, J, Gehrig, P, Cantrell, L, Shafer, A, Ridway, M, Skinner, E, Fowler, W. A. Comparative Study of 3 Surgical Methods for Hysterectomy with Staging for Endometrial Cancer: Robotic Assistance, Laparoscopy, Laparotomy. *The American Journal of Obstetrics & Gynecology*, Octubre de 2008, 360 e1-360e8

## Evidencia científica

**+34.000**

Artículos publicados revisados por pares hasta la fecha

**+3.000**

Artículos publicados revisados por pares en 2022

Múltiples ECA publicados									
Year	Random Surgery	Control	Therapy-1	Therapy-2	Therapy-3	Therapy-4	Therapy-5	Therapy-6	Other
20	27								
21	31	2							
22	20	2	3						
23	149	9	22	224	22	16			
24	407	4	6	225	22	22			
25	216	20	13	241	22	22			
26	216	15	27	224	22	22			
27	279	16	26	224	22	22			
28	420	40	200	224	22	22			
29	242	22	22	224	22	22			
30	280	22	22	224	22	22			
Total	4412	1122	266	2020	2200	2200			



**+11,000,000**

Procedimientos realizados

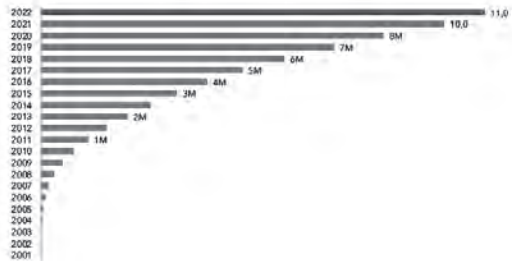
**+55,000**

Cirujanos formados en el sistema

**+34,000**

Artículos publicados revisados por pares

Diseñamos nuestros sistemas para proporcionar un significativo valor clínico para los cirujanos y los pacientes



## 2.6 Impacto en la Sociedad de la cirugía innovadora en Ginecología

### Cirugía V-NOTES

La cirugía V-Notes (cirugía sin incisiones) ha tenido un impacto significativo en la sociedad en términos de mejoras en la calidad de vida de los pacientes, así como en la reducción de los costos de atención médica. A continuación, se detallan algunos de los impactos más relevantes:

1. Menor dolor y tiempo de recuperación: la cirugía V-Notes no implica incisiones, lo que significa que los pacientes experimentan menos dolor y una recuperación más rápida. Además, la cirugía V-Notes reduce la probabilidad de infecciones y otros riesgos asociados con las incisiones quirúrgicas.
2. Menor costo de atención médica: al reducir el tiempo de hospitalización y la necesidad de atención postoperatoria, la cirugía V-Notes puede ayudar a reducir los costos de atención médica para los pacientes y los proveedores de atención médica. Además, la cirugía V-Notes puede permitir a los



pacientes volver a trabajar y a su vida diaria más rápidamente, lo que puede reducir el impacto económico de la cirugía en sus vidas.

3. Mayor accesibilidad a la atención médica: la cirugía V-Notes puede ser una opción viable para pacientes que no pueden someterse a una cirugía abierta debido a complicaciones médicas o a la necesidad de un tiempo de recuperación más corto. La reducción del dolor y la recuperación más rápida también pueden hacer que la cirugía sea más atractiva para pacientes que pueden estar preocupados por el tiempo de recuperación o el dolor asociados con la cirugía tradicional.
4. Innovación tecnológica: la cirugía V-Notes es una de las últimas innovaciones en el campo de la cirugía. Al utilizar tecnología avanzada, como la endoscopia y la robótica, la cirugía V-Notes ha ayudado a avanzar en la práctica quirúrgica y ha mejorado los resultados para los pacientes.

En resumen, la cirugía V-Notes ha tenido un impacto positivo en la sociedad al mejorar la calidad de vida de los pacientes, reducir los costos de atención médica, aumentar la accesibilidad a la atención médica y promover la innovación tecnológica en el campo de la cirugía. A medida que esta técnica quirúrgica sigue evolucionando y mejorando, se espera que tenga un impacto aún mayor en la atención médica y la calidad de vida de los pacientes.

### **Cirugía robótica ginecológica.**

La cirugía robótica ginecológica ha tenido un impacto significativo en la sociedad al mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir el costo y la duración de la hospitalización. A continuación, se describen algunos de los impactos más relevantes:

1. Menor dolor y tiempo de recuperación: la cirugía robótica ginecológica utiliza incisiones más pequeñas que la cirugía tradicional, lo que significa que los pacientes experimentan menos dolor y una



recuperación más rápida. Además, la cirugía robótica ginecológica reduce la probabilidad de infecciones y otros riesgos asociados con las incisiones quirúrgicas.

2. Mayor precisión y menor daño a los tejidos: los robots quirúrgicos utilizados en la cirugía robótica ginecológica permiten a los cirujanos una mayor precisión y un menor daño a los tejidos circundantes, lo que puede resultar en una recuperación más rápida y una menor probabilidad de complicaciones postoperatorias.
3. Reducción del costo y la duración de la hospitalización: la cirugía robótica ginecológica puede reducir el costo y la duración de la hospitalización, ya que la recuperación es más rápida y la necesidad de atención postoperatoria es menor. Además, la precisión del robot quirúrgico reduce la necesidad de cirugías de seguimiento y reduce el tiempo de recuperación del paciente.
4. Accesibilidad a la atención médica: la cirugía robótica ginecológica puede ser una opción viable para pacientes que no pueden someterse a una cirugía abierta debido a complicaciones médicas o a la necesidad de un tiempo de recuperación más corto. Además,

la reducción del dolor y la recuperación más rápida pueden hacer que la cirugía sea más atractiva para pacientes que pueden estar preocupados por el tiempo de recuperación o el dolor asociados con la cirugía tradicional.

5. Innovación tecnológica: la cirugía robótica ginecológica es una de las últimas innovaciones en el campo de la cirugía. Al utilizar tecnología avanzada, como la robótica y la visualización 3D, la cirugía robótica ginecológica ha ayudado a avanzar en la práctica quirúrgica y ha mejorado los resultados para los pacientes.

En resumen, la innovación quirúrgica ha tenido un impacto significativo en el modelo de trabajo en ginecología, mejorando la precisión de las intervenciones, reduciendo el tiempo quirúrgico, desarrollando nuevas técnicas quirúrgicas, mejorando la formación médica y mejorando la atención al paciente. Como resultado, se espera que la innovación quirúrgica continúe mejorando la atención médica en el campo de la ginecología y mejore aún más la calidad de vida de los pacientes.

## **2.7 La innovación cambia el modelo de trabajo**

La innovación quirúrgica ha cambiado el modelo de trabajo en ginecología en varios aspectos. A continuación, se describen algunos de los cambios más relevantes:

1. Mayor precisión en las intervenciones: la incorporación de tecnología avanzada, como la cirugía robótica, ha permitido a los cirujanos ginecológicos realizar intervenciones con una mayor precisión y menor daño a los tejidos circundantes. Esto ha mejorado la calidad de vida de los pacientes y ha reducido la duración de la recuperación postoperatoria.
2. Reducción del tiempo quirúrgico: la incorporación de tecnologías como la cirugía robótica también ha reducido el tiempo quirúrgico necesario para realizar ciertas intervenciones ginecológicas. Esto ha permitido a los cirujanos realizar más intervenciones en un día y ha mejorado la eficiencia del servicio de ginecología en general.
3. Nuevas técnicas quirúrgicas: la innovación quirúrgica ha llevado al desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas en ginecología, como la cirugía laparoscópica y la cirugía robótica. Estas técnicas ofrecen alternativas menos invasivas a la cirugía tradicional, lo que ha mejorado la calidad de vida de los pacientes y ha reducido el riesgo de complicaciones postoperatorias.
4. Mejora en la formación médica: la innovación quirúrgica ha lle-



vado a una mejora en la formación médica en ginecología, ya que los cirujanos deben estar capacitados para utilizar tecnologías avanzadas. Esto ha mejorado la calidad de la atención médica en el campo de la ginecología.

5. Mejora en la atención al paciente: la innovación quirúrgica ha mejorado la atención al paciente en ginecología al ofrecer alternativas menos invasivas y más precisas a la cirugía tradicional. Esto ha mejorado la calidad de vida de los pacientes y ha reducido la duración de la recuperación postoperatoria.

En resumen, la innovación quirúrgica ha tenido un impacto significativo en el modelo de trabajo en ginecología, mejorando la precisión de las intervenciones, reduciendo el tiempo quirúrgico, desarrollando nuevas técnicas quirúrgicas, mejorando la formación médica y mejorando la atención al paciente. Como resultado, se espera que la innovación quirúrgica continúe mejorando la atención médica en el campo de la ginecología y mejore aún más la calidad de vida de los pacientes.

## 2.8 Conclusiones finales

V-Notes (Vaginal Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) es una técnica quirúrgica mínimamente invasiva que ha demostrado ser segura y efectiva en la realización de diversas intervenciones ginecológicas. Esta técnica utiliza un endoscopio flexible y una cámara de alta definición para realizar la cirugía a través de la vagina, sin la necesidad de realizar incisiones externas.

V-Notes ofrece varias ventajas en comparación con las técnicas quirúrgicas tradicionales, como una recuperación postoperatoria más rápida, menos dolor y una menor estancia hospitalaria. También se ha demostrado que es menos invasiva que la laparoscopia, con una menor tasa de complicaciones.

V-Notes es una técnica no muy costosa y no requiere de equipos especializados. Por lo tanto, es una opción más accesible para muchos pacientes y centros médicos.

Sin embargo, como cualquier técnica quirúrgica, V-Notes también tiene sus limitaciones y no es adecuada para todos los casos. La selección cuidadosa de pacientes y la capacitación adecuada para los cirujanos son fundamentales para garantizar la seguridad y efectividad de la técnica.

En resumen, V-Notes es una técnica quirúrgica prometedora en ginecología, que ofrece una alternativa menos invasiva y más accesible para muchas intervenciones ginecológicas. A medida que se continúe

investigando y desarrollando esta técnica, se espera que se expanda su uso y se maximicen sus beneficios para los pacientes.

La cirugía robótica en ginecología ha revolucionado la forma en que se realizan ciertas intervenciones quirúrgicas. La incorporación de tecnologías avanzadas ha permitido a los cirujanos ginecológicos realizar procedimientos con mayor precisión, menos daño a los tejidos circundantes, menor tiempo quirúrgico y mejor recuperación postoperatoria para los pacientes.

La cirugía robótica ha permitido a los cirujanos realizar intervenciones más complejas que antes no eran posibles con técnicas quirúrgicas tradicionales. Además, ha mejorado la formación médica, ya que los cirujanos deben estar capacitados para utilizar tecnologías avanzadas.

La cirugía robótica también ha mejorado la atención al paciente al ofrecer una alternativa menos invasiva a la cirugía tradicional. Los pacientes que se someten a cirugía robótica tienen una recuperación postoperatoria más rápida y menos dolorosa, lo que mejora su calidad de vida.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que la cirugía robótica en ginecología todavía es relativamente nueva y tiene un costo más alto que las técnicas quirúrgicas tradicionales. Además, requiere equipos y capacitación especializados, lo que limita su disponibilidad en algunos lugares. Por lo tanto, es importante seguir investigando y mejorando la cirugía robótica en ginecología para maximizar sus beneficios y hacerla más accesible para los pacientes.

## 2.9 Fuentes bibliográficas consultadas

- Alkatout, I.; Mettler, L.; Maass, N.; Ackermann, J. *Robotic surgery in gynecology*. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2016;17:224-32.
- Carter-Brooks, C.M.; Du, A.L.; Bonidie, M.J.; Shepherd, J.P. *The impact of a dedicated robotic team on robotic-assisted sacrocolpopexy outcomes*. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2018;24:13-6.
- Chen, S.H.; Li, Z.A.; Du, X.P. *Robot-assisted versus conventional laparoscopic surgery in the treatment of advanced stage endometriosis: a meta-analysis*. Clin Exp Obstet Gynecol. 2016;43:422-6.
- Chiva, L.; Zanagnolo, V.; Querleu, D.; Martín-Calvo, N.; Arévalo-Serrano, J.; Capilna, M.E.; Fagotti, A.; Kucukmetin, A.; Mom, C.; Chacalova, G.; Aliyev, S.; Malzoni, M.; Narducci, F.; Arencibia, O.; Raspagliesi, F.; Toptas, T.; Cibula, D.; Kaidarova, D.; Meydanli, M.M.; Tavares, M.; Golub, D.; Perrone, A.M.; Poka, R.; Tsolakidis, D.; Vujic, G.; Jedryka, M.A.; Zusterzeel, P.L.M.; Beltman, J.J.; Goffin, F.; Haidopoulos, D.; Haller, H.; Jach, R.; Yezhova, I.; Berlev, I.; Bernardino, M.; Bharathan, R.; Lanner, M.; Maenpaa, M.M.; Sukhin, V.; Feron, J.G.; Fruscio, R.; Kukk, K.; Ponce, J.; Minguez, J.A.; Vazquez-Vicente, D.; Castellanos, T.; Chacón, E.; Alcaraz, J.L.; SUCCOR STUDY GROUP. *SUCCOR study: an international European cohort observational study*

- comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage IB1 cervical cancer.* Int J Gynecol Cancer. 2020, 30(9):1269-1277.
- **Cusimano, M.C.; Simpson, A.N.; Dossa, F.; Liani, V.; Kaur, Y.; Acuna, S.A.; Robertson, D.; Satkunaratnam, A.; Bernardini, M.Q.; Ferguson, S.E.; Baxter, N.N.** *Laparoscopic and robotic hysterectomy in endometrial cancer patients with obesity: a systematic review and meta-analysis of conversions and complications.* Am J Obstet Gynecol. 2019, 221(5):410-428.e19.
  - **Degueldre, M.; Vandromme, J.; Huong, P.T.; Cadiere, G.B.** *Robotically assisted laparoscopic microsurgical tubal reanastomosis: a feasibility study.* Fertil Steril. 2000;74:1020-3.
  - **Dharia Patel, S.P.; Steinkampf, M.P.; Whitten, S.J.; Malizia, B.A.** *Robotic tubal anastomosis: surgical technique and cost effectiveness.* Fertil Steril. 2008;90:1175-9.
  - **Daneshgari, F.; Kefer, J.C.; Moore, C.; Kaouk, J.** *Robotic abdominal sacrocolpopexy/sacrouteropexy repair of advanced female pelvic organ prolapse (POP): utilizing POP-quantification-based staging and outcomes.* BJU Int. 2007;100:875-9.
  - **Fagotti, A.; Perelli, F.; Pedone, L.; Scambia, G.** *Current recommendations for minimally invasive surgical staging in ovarian cancer.* Curr Treat Options Oncol. 2016;17(1):3-9.
  - **Geller, E.J.; Parnell, B.A.; Dunivan, G.C.** *Robotic vs abdominal sacrocolpopexy: 44-month pelvic floor outcomes.* Urology. 2012, 79:532-6.
  - **Hoogendam, J.P.; Verheijen, R.H.M.; Wegner, I.** *Oncological outcome and long-term complications in robot-assisted radical surgery for early stage cervical cancer: an observational cohort study.* BJOG. 2014;121:1538–1545.
  - **Horng, S.; Huang, K.; Lo, T.; Soong, Y.** *Bladder injury after LAVH: a prospective, randomized comparison of vaginal and laparoscopic approaches to colpotomy during LAVH.* J Am Assoc Gynecol Laparosc, 2004, 11: 42-46

- **Ind, T.; Laios, A.; Hacking, M. Nobbenhuis, M.** *A comparison of operative outcomes between standard and robotic laparoscopic surgery for endometrial cancer: A systematic review and meta analysis.* Int J Med Robotics Comput Assist Surg. 2017, 13(4):e1851.
- **Kim, S.; Luu, T.H.; Llarena, N.; Falcone, T.** *Role of robotic surgery in treating fibroids and benign uterine mass.* Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017;45:48-59.
- **Kwoh, Y.S.; Hou, J.; Jonckheere, E.A.; Hayati, S.** *A robot with improved absolute positioning accuracy for CT guided stereotactic brain surgery.* IEEE Trans Biomed Eng. 1988;35:157-60.
- **Lee, R.; Biats, D.; Mancuso, M.** *Robotic transabdominal cerclage:a case series illustrating costs.* J Robot Surg. 2018;12:361-4.
- **Lenihan, J.P Jr.; Kovanda, C.; Seshadri-Kreaden, U.** *What is the learning curve for robotic assisted gynecologic surgery?* J Minim Invasive Gynecol. 2008;15:589-94.
- **Lenihan, J.P.** *How to set up a robotic-assisted laparoscopic surgery center and training of staff.* Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017;45:19-31.
- **Lim, P.C.; Crane, J.T.; English, E.J.; Farnam, R.W.; Garza, D.M.; Winter, M.L. et al.** *Multicenter analysis comparing robotic, open, laparoscopic, and vaginal hysterectomies performed by high-volume surgeons for benign indications.* J Gynaecol Obstet. 2016;133:359-64.
- **Moawad, G.N.; Abi Khalil, E.D.; Tyan, P.; Shu, M.K.; Samuel, D.; Amdur, R. et al.** *Comparison of cost and operative outcomes of robotic hysterectomy compared to laparoscopic hysterectomy across different uterine weights.* J Robot Surg. 2017;11:433-9.
- **Olive, D.L.; Parker, W.H.; Cooper, J.M.; Levine, R.L.** *The AAGL classification system for laparoscopic hysterectomy (Classification Committee of the American Association of Gynecologic Laparoscopists).* J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2000;7:9-15.
- *Online archive of American College of Obstetricians and Gyne-*

- cologist ACOG Committee Opinion No. 628: Robotic surgery in gynecology.* Obstet Gynecol. 2015;125:760-7.
- **Payne, T.N.; Dauterive, F.R.** *A comparison of total laparoscopic hysterectomy to robotically assisted hysterectomy:surgical outcomes in a community practice.* J Minim Invasive Gynecol. 2008;15:286-91.
  - **Pitter, M.C.; Gargiulo, A.R.; Bonaventura, L.M.; Lehman, J.S.; Srouji, S.S.** *Pregnancy outcomes following robot-assisted myomectomy.* Hum Reprod. 2013;28:99-108.
  - **Ran, L.; Jin, J.; Xu, Y. et al.** *Comparison of robotic surgery with laparoscopy and laparotomy for treatment of endometrial cancer: a meta analysis.* PLoS One. 2014;9(9):e108361.
  - **Rosero, E.B.; Kho, K.A.; Joshi, G.P.; Giesecke, M.; Schaffer, J.I.** *Comparison of robotic and laparoscopic hysterectomy for benign gynecologic disease.* Obstet Gynecol. 2013;122:778-86.
  - **Seamon, L.G.; Cohn, D.E.; Henretta, A.M.S.** *Minimally invasive comprehensive surgical staging for endometrial cancer: robotics or laparoscopy?* Gynecol Oncol. 2009;113(1):36-41.
  - **Silasi, D.A.; Gallo, T.; Silasi, M.; Menderes, G.; Azodi, M.** *Robotic versus abdominal hysterectomy for very large uteri.* JSLS. 2013;17:400-6.
  - **Simpson, K.M.; Advincula, A.P.** *The essential elements of a robotic-assisted laparoscopic hysterectomy.* Obstet Gynecol Clin North Am. 2016;43: 479-93.
  - **Soto, E.; Luu, T.H.; Liu, X.; Magrina, J.F.; Wasson, M.N.; Einarsson, J.I. et al.** *Laparoscopy vs. Robotic Surgery for Endometriosis (LAROSE):a multicenter, randomized, controlled trial.* Fertil Steril. 2017;107:996-1002.e3.
  - **Truong, M.; Kim, J.H.; Scheib, S.; Patzkowsky, K.** *Advantages of robotics in benign gynecologic surgery.* Curr Opin Obstet Gynecol. 2016;28:304-10.
  - **Tuoheti, Z.; Han, L.; Mulati, G.** *Laparo-endoscopic single-site*

- surgery vs conventional laparoscopic surgery for endometrial cancer*. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(12):e24908.
- **Visco, A.G.; Advincula, A.P.** *Robotic gynecologic surgery*. *Obstet Gynecol*. 2008;112:1369-84.
  - **Wang, J.; Li, X.; Wu, H.; Zhang, Y.; Wang, F.A.** *Meta-Analysis of Robotic Surgery in Endometrial Cancer: Comparison with Laparoscopy and Laparotomy*. *Dis Markers*. 2020;2020:2503753. <<https://doi.org/10.1155/2020/2503753>>
  - **Wright, J.D.; Herzog, T.; Tsui, J.; Ananth, C.V.; Lewin, S.N.; Lu, Y.S. et al.** *Nationwide trends in performance of inpatient hysterectomy in the United States*. *Obstet Gynecol*. 2013;122:233-41.





