

Sesiones Clínicas de Ginecología

2004

M.I.R.

INDICE

1. OBSTETRICIA.....	5
Patología del embarazo	5
Toxoplasmosis y embarazo.....	6
Malformaciones uterinas y embarazo	13
Traumatismo y embarazo.....	18
Muerte fetal: factores de riesgo y evaluación posterior de las causas.....	26
Cardiopatías y gestación	31
Embolia de líquido amniótico	37
HIV y gestación.....	41
Enfermedades médicas asociadas al embarazo	47
Lupus eritematoso sistémico y embarazo	48
Nefritis lúpica y embarazo	52
Enfermedades críticas durante el embarazo	58
Parto y puerperio	63
Fiebre intraparto.....	64
Analgesia epidural	68
Diagnóstico prenatal	76
Marcadores ecográficos de las aneuploidias fetales	77
Métodos de screening para de las aneuploidias	87
Diagnóstico prenatal no invasivo.....	95
Feto y recién nacido	100
CATCH 22-Síndrome de Digeorge	101
 2. GINECOLOGÍA GENERAL.....	 104
Métodos anticonceptivos	105
Incontinencia urinaria en la mujer.....	114
DIU migrado a la cavidad abdominal: ¿es obligatoria su extracción quirúrgica?.....	123
THS en pacientes supervivientes de cáncer	125
Miomas uterinos	132

Patología mamaria	142
Manejo de la lesión no palpable de la mama	149
Sensibilidad/especificidad frente a probabilidad pre y postprueba en el manejo de la metrorragia postmenopáusica.....	160
3. REPRODUCCIÓN Y ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA	165
Desórdenes en el desarrollo puberal:	165
Pubertad precoz	166
Pubertad retrasada, Síndrome de Kallman e hipogonadismo hipogonadotropo.....	173
Fertilidad tras el tratamiento del linfoma de Hodgkin.....	176
Esterilidad: diagnóstico y tratamiento.	179
4. GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA	183
Factores de riesgo y prevención del cáncer de mama	184
Adenocarcinoma de endometrio, Ca125 y linfadenectomía	192
Cáncer de mama y ovario hereditario.....	198
Enfermedad trofoblástica.....	202
Tratamiento conservador en mujeres jóvenes con hiperplasia atípica o adenocarcinoma de endometrio	214
Tratamiento adyuvante hormonal en el cáncer de mama.....	219

PRESENTACIÓN

Este libro pretende ser el primero de una serie que anualmente recogerá el trabajo realizado por los Médicos residentes de este departamento. Expone temas diversos en relación con las diferentes secciones de nuestra especialidad, obstetricia, ecografía, ginecología, oncología, reproducción, son revisiones, casos clínicos, resúmenes de congresos o en relación con artículos novedosos publicados el pasado año. No pretende ser una guía clínica de uso, sino servir para ponernos al día de una manera sencilla y rápida en algunos temas.

Esperamos que disfrutéis de su lectura.

María Lure

Médico Adjunto de Obstetricia y Ginecología

Hospital Donostia

Autores:

A. Oyarzabal, O. Munduate, J. Pineros, A. Elvira,
J. Aizpitarte, A. Becerro, M. Navarro, A. Salegui.

Tutor: P. Apestegui

Realización: M. Lure

Edición: Unidad de Comunicación

Depósito Legal: SS - 936/05

1. OBSTETRICIA

Patología del embarazo

TOXOPLASMOSIS Y GESTACIÓN

Iurdana Aizpitarte

La toxoplasmosis está causada por un parásito protozooario denominado *toxoplasmosis gondii*.

Normalmente es una enfermedad autolimitada y asintomática en pacientes inmuno-competentes que puede reactivarse a lo largo de la vida en estados de inmunodepresión. Durante el embarazo la infección puede transmitirse al feto por lo que se aplican medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento.

Patogénesis

El *toxoplasma gondii* es un parásito obligado intracelular que inicia su ciclo vital en el gato, huésped definitivo, donde realiza la multiplicación sexual, el gato en sus heces elimina oocistos que contaminarán la tierra, verduras y frutas. Del contacto con éstas se infectan los animales o las personas. Estos animales infectados nos transmitirán el parásito a través de la ingesta de su carne.

Los oocistos eliminados por los gatos perduran en ambientes húmedos durante un año donde pueden contaminar al hombre directamente o a través de verduras y frutas contaminadas.

Mecanismos de transmisión

- Falta de limpieza de manos después de contacto con tierra.
- Consumo de comida o agua contaminada con oocistos
- Consumo de carne contaminada con taquizoitos-bradizoitos
- Inhalación de polvo contaminado con oocistos
- Transfusión de sangre, transplantes de órganos infectados.

Para que se produzca la transmisión maternofetal, la madre tiene que sufrir una primoinfección con parasitemia que produzca infección de líquido amniótico. Las mujeres infectadas antes del embarazo no transmiten la infección salvo en situaciones de inmunodepresión. El paso feto-placentario puede que se dé inmediatamente después de la infección materna y antes de la seroconversión materna. Existe una correlación perfecta entre el riesgo de transmisión vertical y la edad gestacional. Según un estudio multicéntrico con 144 mujeres con seroconversión en el embarazo, la transmisión es del 21% entre la semana 6 y 20, un 63% entre la 21-30 y un 83% a partir de la 30 semana.

Clínica materna

La infección aguda es asintomática en un 90% de casos. En el resto, es una sintomatología inespecífica pseudogripal que no requiere tratamiento. Las manifestaciones más frecuentes son linfadenopatías en la zona cervical posterior, fatiga, fiebre, cefalea y malestar general y menos frecuente odinofagia. Sería aconsejable descartar la toxoplasmosis en toda gestante con clínica pseudogripal-mononucleósica con test heterófilo negativo.

Infección congénita

La infección en el primer trimestre es menos frecuente, pero su repercusión es importante, pudiendo ocasionar aborto o secuelas graves. En un estudio realizado con 500 mujeres con primoinfección la incidencia de enfermedad congénita severa y muerte perinatal fue del 11% en el primer trimestre, 4% en el segundo y nula en el tercero. En otro estudio con 89 fetos con infección congénita las alteraciones morfológicas diagnosticadas por ecografía fueron del 78% en el primer trimestre, 20% en el segundo y nula en el tercero.

Sin embargo, la mayoría de los niños infectados intraútero nacen asintomáticos o sin alteraciones aparentes. En los raros casos de infección sintomática, el recién nacido presenta fiebre, rash maculopapular, hepatoesplenomegalia, microcefalia, convulsiones, hepatitis y trombocitopenia.

La tríada clásica de la toxoplasmosis congénita incluye coriorretinitis, hidrocefalia y calcificaciones intracraneales.

DIAGNÓSTICO

Métodos diagnósticos

Hasta la aparición de las técnicas de biología molecular, el diagnóstico etiológico de la toxoplasmosis se ha basado, casi exclusivamente, en la detección de anticuerpos específicos en suero, reservándose las técnicas de inoculación al ratón y el cultivo celular para las infecciones graves o potencialmente peligrosas, como la infección aguda en la embarazada, la toxoplasmosis cerebral y la infección congénita.

DEMOSTRACIÓN DE ANTICUERPOS ESPECÍFICOS

Anticuerpos IgG

La presencia de anticuerpos IgG implica que ha habido contacto entre el paciente y el parásito en algún momento de la vida. La infección aguda o relativamente reciente suele acompañarse con títulos elevados, pero en modo alguno se trata de un criteriodiagnóstico definitivo. Si existe la evidencia de una seroconversión o de un aumento significativo del título de IgG entre dos muestras separadas 3-4 semanas, es diagnóstica de infección reciente. En las embarazadas y en los pacientes con inmunodeficiencia grave, el principal valor de las IgG consiste en la discriminación de individuos seronegativos.

Anticuerpos IgM

Clásicamente, su detección fue considerada como el marcador de la fase aguda de la enfermedad. La evidencia de que los títulos de IgM anti-Toxoplasma pueden permanecer detectables durante muchos meses, o incluso años, después de producida la infección primaria ha cambiado sustancialmente este concepto. En este sentido, el principal valor de las IgM radica en que su ausencia prácticamente descarta la infección reciente. La presencia de IgM, por el contrario, implica la necesidad de proseguir el estudio de un paciente determinado.

Anticuerpos IgA

Considerado también como un marcador de fase aguda, se ha comprobado que, si bien al igual que la IgM puede también permanecer positivo varios meses después de la primoinfección, el porcentaje de IgA residuales es mucho menor que el de las IgM. En el adulto, la cinética de la producción de IgA específica es prácticamente paralela a la de la IgM, aunque aparece un poco más tarde y desaparece más precozmente.

Anticuerpos IgE

Algunos estudios iniciales sugieren que las IgE antitoxoplasma aparecen pronto, al inicio de la enfermedad, y desaparecen más rápidamente que los anticuerpos de las clases IgM e IgA. Sin embargo, esta técnica no está comercializada y por el momento existe poca experiencia para establecer qué puede aportar al diagnóstico.

Avidez de los anticuerpos IgG

Método descrito por Hedman et al en 1989. Se basa en la distinta fuerza de la unión entre antígeno y anticuerpo en la infección aguda y en la crónica. En las primeras fases predominan las IgG con baja avidez, mientras que en la infección crónica se produce la situación contraria. En realidad, existen IgG de elevada y baja avidez siempre; lo que varía

es la proporción relativa de uno y otro tipo según la fase de la enfermedad. Al parecer, la presencia de anticuerpos IgG de elevada avidez en proporción superior al 30% excluye la infección aguda. Más difícil es interpretar el resultado cuando las IgG son mayoritariamente de baja avidez, ya que no se reconoce con exactitud cuándo cambia la avidez de los anticuerpos y por qué en determinadas situaciones, como por ejemplo el tratamiento específico, se alarga el tiempo de las IgG de baja avidez. Parece claro que será necesario adquirir mayor experiencia con esta técnica para establecer el verdadero valor de la misma.

Demostración directa del parásito

La demostración del parásito en muestras orgánicas puede efectuarse por técnicas de inoculación al ratón, cultivo celular o demostración del DNA del toxoplasma (PCR).

Diagnóstico prenatal del feto

Se realiza estudio para el diagnóstico de infección en el feto cuando existen alteraciones en la serología materna o hallazgos ecográficos sospechosos. Para ello podemos realizar:

- Detección de *Toxoplasma gondii* en sangre fetal o líquido amniótico
- Determinación de IgM-IgA específico en sangre fetal
- PCR en líquido amniótico, método de elección

La determinación de PCR en líquido amniótico es el mejor método para el diagnóstico de infección fetal. En un estudio belga se comparó la PCR con la serología en sangre fetal. La sensibilidad y especificidad de la PCR era del 81% y 96% respectivamente. Si se aplica también la inoculación en ratón la sensibilidad sube al 91%. En otro estudio francés, sin embargo, se estudió a 270 mujeres con seguimiento serológico a los recién nacidos y los resultados obtenidos fueron: sensibilidad 64%, valor predictivo negativo 88%, especificidad 100% y valor predictivo positivo del 100%. Es decir, si una mujer embarazada con PCR negativo en líquido amniótico, 88% serán verdaderos negativos y un 12% serán falsos negativos, es decir el feto estará infectado y no será detectado, es decir una PCR no excluye la toxoplasmosis congénita en un 12%, pero si la PCR es positiva, el 100% son verdaderos positivos. Al nacer, de 100 niños infectados, la PCR había dado positiva en un 64% (S), y de los sanos el 100% la prueba había dado negativa (E).

La inoculación en ratón del líquido amniótico para la detección del parásito tiene una sensibilidad de 50-67%. Es un método cada vez menos utilizado dada la demora en el resultado, de 3 a 6 semanas. Lo mismo ocurre con la cordocentesis para la obtención de sangre fetal: tiene una baja sensibilidad, depende del intervalo entre la infección y el momento de extracción fetal y de la maduración del sistema inmune del feto, que no es completa hasta la semana 20-22. Así, la determinación de IgM sí supone infección aunque su ausencia no la descarta. Además, la cordocentesis puede facilitar el paso de parásitos desde el líquido amniótico a la sangre fetal.

La ecografía también se utiliza para el diagnóstico y seguimiento de la infección fetal. Los hallazgos no son patognomónicos pero sí nos hacen sospechar la infección. En un estudio, 32 de 89 fetos (36%) infectados presentaron alteraciones en ecografías realizadas entre las semanas 20 y 32: dilatación ventricular, lo más frecuente, alteración de la densidad intracraneal, engrosamiento y aumento de densidad placentaria, hepatomegalia, ascitis y derrame pericárdico y pleural.

Según una serie de 746 gestaciones con seroconversión de toxoplasma, la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del estudio ecográfico son las siguientes: S 45%, es decir de 100 infectados 45 tenían alteraciones ecográficas, E 99,8%, de 100 sanos 99,8 no tenían alteraciones, VPP 95% (de 100 ecografías alteradas 95% son debidas a la enfermedad y un 5% son falsos positivos), VPN 96,5% (de 100 ecografías normales 3,5% estaban enfermos, es decir 3,5% falsos negativos).

Ante una PCR negativa se aconseja, por tanto, no descartar la enfermedad completamente, VPN, y ante una PCR positiva sin alteraciones ecográficas, se recomienda confirmar el diagnóstico con una segunda amniocentesis y PCR laboratorio de referencia.

Severidad de la infección fetal

La severidad de las secuelas de la infección son inversas a la edad gestacional.

Las consecuencias para el feto infectado son más graves en el primer trimestre. La infección transmitida en los primeros meses de embarazo puede terminar en aborto, muerte fetal o anomalías congénitas severas de traducción ecográfica. En los últimos meses las alteraciones son menores e incluso subclínicas en el recién nacido, revelándose los trastornos oculares o neurológicos meses o años después del nacimiento.

Si se consideran la tasa de transmisión conjuntamente con las graves alteraciones resultantes de la inmadurez fetal, el riesgo para el feto es máximo entre las semanas 10 y 24 (16 a 26 para otros).

Desmont y Couvreur demostraron la disminución de la enfermedad congénita del 56% al 24% tras el tratamiento con espiramicina iniciado en el momento de diagnóstico de infección. Esta pauta se sigue utilizando. Existe un estudio multicéntrico sobre 144 mujeres con seroconversión durante el embarazo que, estudió la relación entre la transmisión vertical, la aparición de secuelas y el tratamiento antibiótico. Se determinaron cuatro parámetros; edad gestacional de la primoinfección, administración de antibiótico, duración de tratamiento y tiempo transcurrido entre la infección y el inicio del tratamiento. De las 144 mujeres, 64 (45%) dieron a luz un recién nacido con infección congénita. Se encontraron secuelas en 19 (13%) de ellos y 9 (6%) con secuelas graves. Los autores sacaron estas conclusiones:

- El tiempo transcurrido entre la infección y el inicio de tratamiento no modifica la tasa de transmisión vertical.
- El tratamiento disminuye la incidencia de secuelas.
- La incidencia de secuelas sí estaba relacionada con el intervalo entre la infección y el inicio del tratamiento; a intervalo más corto, menos secuelas.

Otro estudio de cohortes multicéntrico realizado en 11 centros europeos determinó la relación entre la transmisión vertical y el tipo de tratamiento antenatal. No se encontró relación entre el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de infección y el inicio de tratamiento y transmisión vertical y tampoco cambiaban las secuelas según el tipo de tratamiento, espiramicina, pirimetadina-sulfadiazina y no tratamiento. Sin embargo, los resultados son confusos: incluyeron mujeres con IgG + antes del embarazo, el número de mujeres tratadas era pequeño y la mayoría con seroconversión tardía en la gestación.

En resumen, el inicio precoz del tratamiento parece reducir significativamente las lesiones severas en el neonato, aunque no haya evidencia de disminución de transmisión vertical. Se necesitan ensayos clínicos randomizados para determinar adecuadamente los riesgos y beneficios del tratamiento.

OPCIONES DE TRATAMIENTO

Espiramicina vs pirimetadina-sulfadiazina:

En pacientes no gestantes inmunocompetentes la infección por toxoplasma no requiere tratamiento. En cambio, gestantes con diagnóstico de primoinfección se inicia el tratamiento precoz con espiramicina, 1g oral/8 horas.

La espiramicina es un macrólido similar a la eritromicina que se acumula en la placenta y se supone que previene la transmisión vertical. No es efectiva para el tratamiento de la infección fetal porque no atraviesa la placenta. Por lo tanto, en toda mujer con infección aguda por toxoplasma es necesario realizar una amniocentesis y PCR 4 semanas después de la infección.

Según la PCR:

Negativa: se continúa con espiramicina hasta el final del embarazo.

Positiva: se requiere cambiar a pirimetadina más sulfadiazina para reducir la severidad de la infección congénita e incrementar la proporción de recién nacidos asintomáticos. Las pautas recomendadas son:

- 3 semanas pirimetadina, 50 g oral al día + sulfadiazina, 3 g al día repartido en 2 ó 3 dosis y 3 semanas con espiramicina, 3 g oral al día repartidos en 3 tomas, alternando hasta el final del embarazo
- pirimetadina, 25 g oral al día +sulfadiazina, 4 g oral al día en 2 ó 4 dosis hasta el parto.

Al ser la pirimetadina y la sulfadiazina antagonistas del ácido fólico pueden provocar supresión de la médula ósea, por lo tanto se debe añadir Leucovorin (ácido folínico) 10-25 mg al día y realizar un hemograma mensual para detectar precozmente las alteraciones.

Acitromicina:

Es un fármaco de la categoría B que ha sido utilizado con éxito para tratar esta infección en animales y pacientes con SIDA. Se ha administrado también en gestantes para la infección de *Chlamydia trachomatis*. Se necesitan más estudios para determinar su utilidad en la infección fetal.

Trimetoprin-sulfametoxazol:

Este tratamiento se debe de considerar en las pacientes que tienen contraindicado el uso de la pirimetadina.

Prevención:

- Evitar contacto con gatos. Sólo los gatos domésticos que se alimentan de comida precocinada son seguros.
- Limpieza adecuada de frutas y verduras.
- Limpieza adecuada de recipientes y utensilios utilizados para la preparación de alimentos.
- Lavado de manos después de manipular alimentos no cocidos, frutas y verduras. No probar la comida durante su preparación y lavarse las manos tras finalizar el proceso.
- Cocinar la carne a más de 66° C o congelarla a menos de 20° C para la eliminación del parásito.
- Evitar el consumos de huevos crudos y leche no pasteurizada.
- Evitar trabajos que requieran la manipulación de tierra.

La puesta en marcha de programas de prevención preconcepcional de toxoplasmosis puede reducir la seroconversión en el embarazo en un 60%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Karen E, Johnson M.D. Toxoplasmosis and pregnancy. UPTODATE. (2004)
2. L. Cabero Roura. Tratado de Ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción. Toxoplasmosis y gestación. Panamericana, 2002. (www.prosego.com)
3. Protocolos de la SEGO.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL ÚTERO Y COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS

Iurdana Aizpitarte

Muchas malformaciones congénitas del útero son asintomáticas y son diagnosticadas por hallazgos incidentales durante un estudio obstétrico o ginecológico, en la mayoría de ocasiones, durante un estudio de esterilidad.

La verdadera incidencia de estas anomalías es difícil de determinar. En un estudio de 679 mujeres con historia reproductiva normal que se iban a someter a una ligadura de trompas mediante laparoscopia-laparotomía y se les realizó una histerosalpingografía previamente, se obtuvo una incidencia del 3,2% de malformaciones (90% útero septo, 5% útero bicorne, 5% útero didelfo). La misma conclusión se saca de otro estudio en el que se estudiaron 323 mujeres con historia obstétrica normal, a las que se les realizó una histerosalpingografía: un 6% de estas mujeres presentó alteraciones, observándose también que la mayoría tenía úteros septos y bicornes.

Sin embargo cuando se estudia una población con abortos del 1^a y 2^o trimestre, el porcentaje de malformaciones aumenta, 5-10% y 25% respectivamente para cada trimestre.

En la tabla 1, se recogen los resultados de diferentes estudios donde se determinaron las complicaciones obstétricas en diversas anomalías. Como base comparativa, se incluyeron controles históricos recogidos del "National Vital Stadistic" de Washington entre 1976 y 1996, según estos controles, en la población general, la incidencia de parto pretérmino es de un 9%, la de aborto un 10-15% y la de embarazo ectópico un 2%, estos datos los compararon con mujeres con malformaciones congénitas uterinas, habiendo grandes diferencias como podemos observar.

Tabla 1

	Nº embarazos	Prematuridad	Nacidos vivos	ectópicos	abortos
Población general		9-12%	82%	2%	10-13%
Útero unicorne	393	43,3% (170)	54,2% (213)	4,3% (17)	34,4% (135)
Útero didelfo	86	24,4% (21)	68,6% (59)	2,3% (2)	20,9% (18)
Útero bicorne	56	25% (14)	62,5% (35)	0	25% (14)
Útero septo	1459	10% (146)	58,1% (90)	1,9% (13)	75,7% (1105)
Útero arcuato	283	5,1% (10)	66,2% (129)	3,6% (7)	20,1% (57)

ETIOLOGÍA

La etiología de los defectos mullerianos no está nada clara. En la mayoría de los casos, el cariotipo es normal (46 XX en un 92%). Se piensa en un origen multifactorial. Se han hallado alteraciones poligénicas y en algunos casos se ha involucrado un factor teratogénico o una infección como responsable (ej: dietilestilbestrol, rubéola...).

CLASIFICACIÓN DE LAS MALFORMACIONES UTERINAS

Útero arcuato

Se define como útero de forma externa normal pero con una impronta que hace prominencia desde el fondo hacia el interior de la cavidad a modo de un tabique mínimo de mas de 1 cm de longitud. En general, no cursa con complicaciones obstétricas.

Útero septo

Es la anomalía uterina más frecuente. La forma externa de estos úteros es normal con una cavidad uterina separada parcial o totalmente en dos por un septo.

Se ha visto mayor riesgo de aborto en úteros septales, siendo mayor el riesgo en embriones implantados en la misma pared del septo. Se ha demostrado que la resección histeroscópica de la pared septal produce descensos significativos del número de abortos (del 80% al 17%) e incrementa la tasa de recién nacidos vivos (del 18% al 91%).

Por lo tanto se aconseja la resección histeroscópica, especialmente en aquellas mujeres con abortos de repetición.

Útero bicorne

Se debe a la existencia de una fusión incompleta de los conductos de Müller en la región fúndica del útero, de la que derivan dos cavidades pero con un solo cuello. La división puede llegar hasta el mismo cérvix o ser parcial. Si se contempla por laparoscopia se aprecia un fondo ampliamente dividido en dos partes.

Según la tabla 1, la incidencia de abortos y partos pretérmino es elevada si la comparamos con los controles históricos y parece que el riesgo se incrementa con la severidad de la anomalía.

Se han empleado para corregir la duplicación uterina diferentes técnicas quirúrgicas, como la de Strassman, Jones o Thompkins, siendo la primera elección. La técnica de Strassman consiste en la sección de los dos cuernos uterinos por su parte media, en sus ejes longitudinales. La incisión debe ser lo suficientemente profunda como para exponer las cavidades uterinas y prolongarse lo máximo en la zona inferior para dejar un canal cervical único. La sutura se hace en tres capas, abarcando la primera un tercio del espesor del miometrio y el endometrio. Al final, queda una cavidad uterina de menor tamaño pero simétrica.

El tratamiento quirúrgico debe ser considerado únicamente en aquellas mujeres con múltiples abortos de repetición. Strassman en su serie de 128 pacientes, pretratamiento reporta un 70% de abortos, 3,5% embarazos a término y un 15,3% de partos pretérmino y posterior a tratamiento quirúrgico, 85,6% de embarazos a término y 12% de abortos. Similares resultados tienen otros autores.

Útero didelfo

En el útero didelfo existe un fracaso total de la fusión de los conductos de Müller, lo que resulta una duplicidad total: dos úteros, dos cuellos y en un 75%, doble vagina. Además, un 10% de casos asocian una agenesia renal, que en caso de una hemivagina ciega, la agenesia renal suele ser en el lado de la vagina obstruida.

Esta malformación suele ser asintomática antes del embarazo, si no va asociada a una hemivagina ciega, porque en este caso origina hematocolpos, hematometra y posterior hematosalpix, asociado a una dismenorrea creciente e incluso endometriosis en una adolescente. En caso de dos hemivaginas ciegas cursará con dolor abdominal cíclico y amenorrea primaria.

En el embarazo presentan mayor riesgo de aborto y partos prematuros pero la incidencia de ectópicos es similar a la población general y mayor tasa de cesáreas debido a distocias dinámicas y malposiciones fetales.

En cuanto al tratamiento, se hará una resección de las hemivaginas ciegas por la clínica que producen. Existe controversia sobre la resección de los tabiques vaginales asintomáticos, ya que es dudoso que dificulten el parto vaginal. El tratamiento quirúrgico, como en el útero bicorne, se reserva para aquellas mujeres con abortos de repetición, sin otra causa atribuible.

Útero unicorne

Existe una falta total o parcial del desarrollo Mulleriano de una lado, mientras que el otro se desarrolla normalmente, lo que resulta en una hemiútero completo con cérvix y una hemivagina normales y en el otro lado puede no existir el vestigio mulleriano o aparecer como un útero rudimentario, que podrá estar o no comunicado con el hemiútero sano.

El problema surge cuando el útero rudimentario tiene un endometrio funcionante sin comunicación con el exterior. Se originará un hematometra y un hematosalpinx, con dolores en crisis menstruales, endometriosis y tumoración unilateral.

Como se describe en la tabla 1, aumentada la incidencia de partos pretérminos, aumentan un 43%, los abortos un 34,4% y también los embarazos ectópicos en un 4,3%. Este incremento de embarazos ectópicos se cree que es debido a las alteraciones de vascularización en las trompas de estos hemiúteros, que facilita la implantación tubárica. El riesgo de rotura uterina debe tenerse en cuenta cuando la gestación se implanta en el hemiútero rudimentario, ya que en el 89% de casos este hemiútero acaba rompiéndose. Finalmente, si el embarazo llega a término, no está indicada la cesárea electiva pero un alto porcentaje acabará con cesárea por distocias dinámicas y malposiciones fetales.

Útero con forma de T

Esta malformación se asocia al uso de dietilestilbestrol durante la vida intrauterina. Este fármaco se comenzó a utilizar hacia 1948 para reducir el número de abortos y partos pretérmino, hasta que en la década de los 70 se comenzó a observar un aumento de cánceres de células claras en vagina, así como de adenosis vaginal, tabiques anulares vaginales, útero en T, hipoplasias globales y sinequias, lo que motivó su retirada del mercado.

Como conclusión podríamos decir que:

Útero arcuato:	asintomático
Útero septo:	abortos de repetición
Útero bicorne:	abortos de repetición y partos prematuros.
Útero didelfo:	amenorrea primaria dismenorrea y endometriosis abortos de repetición y prematuridad distocia de parto
Útero unicorno:	el de peor pronóstico dismenorrea y endometriosis abortos de repetición embarazos ectópicos rotura uterina distocia de parto
En general también hay mayor riesgo de CIR y hemorragia postparto por persistencia de restos placentarios.	

Todas estas malformaciones no se asocian a problemas de concepción e implantación por lo que no se aconseja realizar intervenciones quirúrgicas reparativas como tratamiento de la esterilidad.

DIAGNÓSTICO

La técnica más utilizada para detectar las malformaciones uterinas y tubáricas es la histerosalpingografía. Sin embargo, la RMN ha demostrado ser una buena técnica para diferenciar un útero septo de uno bicorne, midiendo la distancia intercornual (>4cm en el

útero bicorne y < 4cm en el septal). También diferencia el septo miometrial del bicorne del septo fibroso del útero septal y la extensión de la misma; sirve igualmente para diagnosticar úteros rudimentarios en los úteros unicornes.

TRATAMIENTO

En principio, la mayoría de las publicaciones coinciden en adoptar una medida conservadora de las anomalías uterinas. Ni las malformaciones uterinas asintomáticas ni aquellas que cursan con esterilidad son candidatas a corrección quirúrgica. Sólo las que cursan con abortos recurrentes después de haber excluido otras posibles causas o las que cursan con clínica (dismenorrea, endometriosis....) pueden beneficiarse de la reconstrucción.

La técnica de elección en úteros septos es la histeroscopia, que incrementa la tasa de embarazos de un 5-10% al 85-90% postcirugía. Es una intervención sencilla, con menor morbilidad que la metroplastia abdominal, que permite un embarazo a los dos meses y un parto vaginal en comparación con la cirugía abdominal.

La metroplastia abdominal, operación de Strassman, la reservaremos para aquellos úteros septos no resecables por histeroscopia, y en la reconstrucción de úteros bicornes y didelfos.

El cerclaje cervical también es utilizado en aquellas mujeres con incompetencia cervical, patología del embarazo frecuentemente asociada a las anomalías uterinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Paul C. Lin, M. D. Reproductive outcomes in women with Uterine Anomalies. J. Womens Health 2004; 13(1): 33-39.
2. UPTODATE Vol. 11 No. 3. Congenital anomalies of the uterus. Ronald E, Iverson, Sr, MD. 2004
3. Tratado de obstetricia y ginecología. J. A. Usandizaga.
4. Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción. L. Cabero Roura. Panamericana 2002. Capítulo: Malformaciones uterinas.
5. Protocolos de la S.E.G.O. Malformaciones uterinas (www.sego.es)

TRAUMATISMO Y EMBARAZO

Ainhua Becerro

Los traumatismos son la causa más frecuente de morbi-mortalidad materno-fetal en periodo fértil en países industrializados. Principal causa no obstétrica de muerte materna (lesiones SNC o shock hemorrágico). Afecta al 7-8% de embarazos: en 3º trimestre, los traumas menores son más frecuentes (incluso éstos se asocian con numerosas complicaciones como hemorragia materno-fetal, DPPNI, muerte fetal y parto pretérmino).

Las causas más frecuentes de traumatismo son:

- Accidente de Tráfico
- Accidente laboral
- Violencia doméstica
- Herida por arma blanca y/o fuego

Las causas más frecuentes de muerte fetal en traumatismos son:

- Shock materno 80%
- DPPNI 30-68%
- Muerte materna por lesión SNC

Modificaciones anatomofisiológicas:

- Cardiovasculares
 - ❖ ↑ frecuencia cardíaca
 - ❖ ↓ presión venosa
 - ❖ Hipervolemia con anemia dilucional
- Ventilatorias
 - ❖ ↓ volumen residual

- Digestivas
 - ❖ ↓ Motilidad gástrica y mayor facilidad de aspiración
 - ❖ Desplazamiento visceral en sentido cefálico
 - ❖ Distensión abdominal
- Urinarias
 - ❖ Desplazamiento de vejiga
 - ❖ Dilatación ureteral
 - ❖ Aumento del flujo renal

Las lesiones dependerán:

1. Edad gestacional

- <16 semanas: < riesgo aborto (localización pélvica)
- >16 semanas: > riesgo fetal

2. Tipo de traumatismo

Menor: Los más frecuentes, y más a partir de la 32 semanas gestacionales.
Ej: Caídas, golpes en abdomen, accidente de tráfico, malos tratos.

Mayor: traumatismo craneoencefálico y cervical, Fracturas de huesos largos, costillas y esternón, politraumatismos.

3. Localización y tipo de lesión

- Fracturas de pelvis +/- hemorragia, desgarro vesical, uretral o vaginal. La Hemorragia tiende a ser retroperitoneal, acompañada de shock hipovolémico (capacidad de hasta 4 L).
- Lesión intraabdominal. En traumatismo cerrado, el útero y el líquido amniótico protege los órganos internos, pero puede provocar estallido del bazo, lesión renal y hepática.
- Lesión uterina: más frecuente si >1º trimestre (útero gestante más predispuesto a rotura y hemorragia por la distensión e hipervascularización).

Patología derivada:

Aborto
Amenaza de parto prematuro y parto pretérmino
DPPNI (desprendimiento de placenta)
CID (útero rico en plasminógeno)
Rotura prematura de placenta
Embolismo de líquido amniótico
Isoinmunización si Rh (-) materno

Podemos distinguir dos grandes mecanismos de lesiones:

1. Traumatismos penetrantes:

- Riesgo de lesión uterina y menor riesgo de lesión visceral (mortalidad perinatal 40-70%).
Ej: Herida de arma blanca secundaria por violencia doméstica.

2. Traumatismos cerrados:

- Mayor mortalidad fetal y menor mortalidad materna (aumento brusco de la presión intraabdominal que se amplifica en el compartimento fetal).
Ej: Accidente de tráfico.

Las prioridades inmediatas en el manejo y la asistencia a una gestante traumatizada son idénticas a cualquier politraumatismo. Sólo tras la estabilización materna se procederá a la valoración fetal y su viabilidad.

El mejor tratamiento del feto es el tratamiento de la madre.
--

Prioridades:

1. Salvar a la madre.
2. Salvar al feto.
3. Salvar la capacidad reproductora.

1. APERTURA DE LA VÍA AÉREA Y VENTILACIÓN

Las necesidades de O₂ son mayores (10-20%): la hipoxia fetal puede ocurrir incluso con pequeños cambios de oxigenación materna.

Si precisa tubo de tórax: 3° - 4° espacio intercostal (2 espacios por encima de lo habitual por la elevación fisiológica del diafragma ± 4 cm).

2. SOPORTE CIRCULATORIO: CONTROL DE LA TA; TAPONAMIENTO Y CONTROL DE LA HEMORRAGIA

La taquicardia y la hipotensión materna casi nunca están justificadas por la gestación.

Signos/síntomas de hipovolemia pueden no estar presentes hasta pérdida del 30% volumen circulante \Rightarrow la TA materna puede estar mantenida a expensas del compartimento uterino.

El sangrado puede ser uterino Ej: DPPNI hasta 2 l intrauterino sin sangrado vaginal.

Infusión agresiva de líquidos (incluso en normotensas):

- 2 vías periféricas de buen calibre.
- 1 vía central si se sospecha traumatismo abdominal o politraumatismo.
- Ringer Lactato 2ml/1 ml de pérdida estimada.
- Preferible transfusión precoz de concentrado de hematíes a transfusión masiva de cristaloides.

3. ESTRATEGIAS DE TRANSPORTE

- A partir del 3º - 4º mes/20 semanas gestacionales: evitar el Síndrome de hipotensión supina.
- Si no hay sospecha de lesión medular: transporte en decúbito lateral izquierdo.
- Si hay sospecha: inmovilización cervico-dorsal con tabla espinal e inclinación izquierda 15-20º (mantas-almohadas bajo cadera derecha) (↑ flujo uterino y la P sistólica en 20-30%)

4. EXPLORACIÓN FÍSICA:

Exploración física cuidadosa y muy detallada: identificar todas las lesiones.

Exploración abdominal

A partir del 1ºT, resulta más difícil diferenciar la patología obstétrica de la no-obstétrica. El diagnóstico diferencial lo podemos hacer mediante una exploración física + Test no estresante + Ecografía.

Ante un dolor abdominal:

- Localización: superior/ media/ baja abdomen
- Tipo
- Intensidad
- Irradiación
- * Dolor generalizado con defensa e hipersensibilidad: irritación peritoneal
 - Pancreatitis
 - Ruptura vesical
 - Infección severa
 - Hemorragia intraabdominal
- * Dolor localizado que se hace generalizado: súbita ruptura de un órgano, absceso, tumor

- * Dolor centroabdominal bajo: Origen uterino
 - Lesión uterina
 - Torsión/infarto de un mioma
 - DPPNI
 - Corioamnionitis
- * Dolor abdominal lateral-bajo: Probable dolor anexial infección/torsión/ruptura/hemorragia
 - Enfermedad del ovario: puede irradiar a anterior
 - Causas extraperitoneales: cólico nefrítico/pielonefritis
 - Causas intraperitoneales:
 - Derecho: apendicitis (Ojo! localización poco habitual), enteritis, diverticulitis de ciego, vólvulo.
 - Izquierdo: Trastornos en colon sigmoide o colon descendente. Ej: Úlceras, diverticulitis, vólvulos sigma.

Ante un traumatismo múltiple o sospecha de traumatismo intraabdominal: se aconseja lavado peritoneal.

1º Trimestre: Línea media subumbilical

2-3º Trimestre: técnica semiabierta.

Lavado peritoneal y si:

- sangre > 10 ml o céls rojas >100.000/mm³
- >175 céls/mm³
- Contenido de tracto gastro intestinal
- Amilasa > 175 mg/dl

Indicaciones de laparotomía

- Lavado peritoneal positivo
- Aire subdiafrágico
- Progresiva distensión abdominal con disminución del hematocrito
- Perforación intestinal

5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Hemograma, Bioquímica, coagulación
- Grupo y Rh
- Pruebas cruzadas
- Sedimento de orina: si fuera necesario sonda permanente para control horario e identificación de hematuria.

- **Test de Kleihauer-Betke (TK):** recomendado en Rh (-) de >11 semanas.

- Hay hemorragia feto-materna en 30% de traumas mayores.
- No es necesario en traumatismos menores, salvo que haya complicaciones presentes.
- Es muy impreciso: S: 56% y E: 71%
- 0,1 ml de sangre fetal puede sensibilizar a la madre
- Anti-D (300 mcg): es suficiente para un paso de 30 ml de sangre fetal completa o 15 ml de células rojas fetales.
- Se recomienda recalcular el volumen de sangre fetal estimado:
Total sangre unid. feto-materna = 120 ml x peso fetal estimado (g)
- Por cada 30 ml de sangre fetal completa o TK que sugiera mayor hemorragia, se debe dar una ampolla adicional de anti-D (1 ml).
- Se sugiere también añadir la determinación de alfa-FP en suero materno para estimar la transfusión feto-materna.

- **Rx:** el riesgo de irradiación para el feto siempre es mucho menor que el riesgo de un trauma materno no dx.

- No suele haber efectos adversos si dosis < 50-100 mGy
Ej: Rx pélvica anteroposterior tiene 0,16 mGy y Tac pélvico 20-50 mGy
- Cáncer inducido por radiación (< 14a)
* 1/15000 si radiación 1 mGy en 2-3ºT
* 1/300 si 50 mGy
* Mayor riesgo en 1º T (datos pocos específicos)
- Pérdida embrionaria - 2ª semanas postconcepción - riesgo <1%
- Malformaciones (menor tamaño cefálico) - 2-8ª semana con \pm 100mGy
- Disminución del coeficiente intelectual - 8-15º postconcepcional.

6. EXPLORACIÓN GINECOLÓGICA

- Inspección: equimosis del cinturón...
- Valoración uterina:
 - Sensibilidad
 - Tono
 - Contracciones: frecuencia, duración, intensidad
- Especuloscopia antes del TV:
 - Valorar la presencia de sangrado:
 - * Ruptura uterina
 - * DPPNI
 - * Amenaza de parto prematuro
 - Valorar la pérdida de líquido amniótico
 - Examinar la vagina: laceraciones/fragmentos óseos reflejo de fracturas de pelvis abierta

7. VALORACIÓN FETAL

- Si < 20-24 - SG: Auscultación fetal
 - Ecografía: datar la gestación, placenta...
 - Observación
- Si >20-24 SG:
 - ▶ TNS lo antes posible, pero NUNCA DEBE RETRASAR EL TRANSPORTE/TTO MATERNO.
 - ▶ Tiempo de observación NO definido (↓S, ↑E)
 - ▶ Ante un traumatismo mínimo: mínimo 4 h de TNS
 - ▶ Lesión mínima no abdominal/no historia de impacto abdominal directo: TNS 8h si se registran < 6 contracciones en 1h.
 - ▶ Traumatismos mayores: mínimo 24 h de TNS continuo (complicaciones como DPPNI descritas hasta 48 h postaccidente).
 - ▶ Los mejores indicadores que debemos vigilar son:
 - Las alteraciones del TNS
 - ↓TA
- La muerte fetal no está necesariamente relacionada con la severidad del daño materno.
- El mayor predictor de muerte fetal es CID.

Factores predictivos de amenaza de parto prematuro (APP):

- >35SG
- Atropello
- Asalto-violación
 - Si FR: TNS durante 24 h
 - Sin FR: TNS 4-8 h.

Factores predictivos de muerte fetal

- Eyección
- Colisión peatón/moto
- Muerte materna
- Taquicardia materna
- Frecuencia cardiaca fetal anormal

Complicaciones gestacionales más frecuentes:

- APP
- DPPNI (11%):
 - Ecografía no detecta más 30-50%; si sangrado >300 ml a nivel retroplacentario.
 - Ecografía + TNS + alteraciones en el hemograma (↓Hto, ↑ Dímero D, ↓Fibrinógeno, ↑ PDF)
- Daño fetal
- Muerte fetal

La mayor y mejor información la obtendremos de la combinación de ecografía+TNS± TK

CINTURÓN DE SEGURIDAD:

Las gestantes >20 SG sin cinturón tienen:

1,9 veces más riesgo de RNBP (IC95% 1,2 - 2,9)

2,3 veces más riesgo de Parto en 48 h (IC95% 1,1 - 4,8)

Frente a las usuarias de cinturón, ajustando para edad y semana gestacional.

No obstante, algunos estudios apuntan que la mortalidad fetal NO está asociada con el status del cinturón (otras sin embargo, aseguran que disminuye la morbi-mortalidad materna-fetal).

La recomendación universal es usar el cinturón de seguridad correctamente (parte horizontal pegada a las crestas ilíacas y tira oblicua por encima el fundus uterino).

El despliegamiento de airbags no parece que esté asociado con un incremento del riesgo materno ni fetal (otros estudios, aun sin confirmar, creen que disminuye el riesgo de lesiones fetales y en la placenta).

MUERTE FETAL: INFLUENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO Y EVALUACIÓN POSTERIOR DE LAS CAUSAS

Aitziber Elvira

RESUMEN

La muerte fetal supone más de la mitad de las muertes perinatales. El grupo con mayor morbimortalidad corresponde a los recién nacidos que asocian prematuridad y bajo peso. Presentamos un caso y realizamos una revisión de las causas más frecuentes y su influencia. El estudio de las alteraciones maternas, fetales y placentarias puede, en algunos casos, establecer la etiología de la muerte fetal.

CASO CLÍNICO

Gestante de 21 semanas con antecedentes personales sin interés y embarazo de evolución normal, primigesta que acude a urgencias generales con un cuadro de fiebre de un día de evolución con temperaturas entre 37,5 - 39°C, sin ninguna sintomatología. Exploración normal, temperatura 38,4°C. Regresaron de un viaje a Lanzarote hace 2 días. Se instaura tratamiento con paracetamol y es dada de alta con control de temperatura. La paciente acude un día después a urgencias de ginecología por persistencia del cuadro de fiebre, náuseas, vómitos, diarrea y cefalea con una temperatura de 37,8°C. Exploración ginecológica normal. Ecografía: feto único muerto, no presenta alteraciones morfológicas. Presencia de ascitis.

Se realiza inducción con misoprostol y se instaura antibioticoterapia. Tras la expulsión se realiza legrado uterino, se administra Dostinex® y gamma-globulina anti D por Rh negativo.

Se solicita:

- Sedimento, urocultivo y cultivo vaginal: Normal.
- Analítica general: Leucocitosis con desviación izquierda.
- Anticoagulante lúpico, anticardiolipina, ANA: Normal
- Cariotipo fetal: Sin alteraciones.
- Test de Kleihauer: Negativo.
- Coombs indirecto: Negativo.
- Serología: TORCH, Parvovirus B19, Varicela Zoster, coxakie, leptospira: Negativos.
- Hemocultivos: Positivo a *Listeria Monocytogenes*.
- Radiografía fetal: Normal.
- Autopsia fetal: Mínimos focos de necrosis peribronquial, hepática y esplénica con colonias bacterianas positivas para Giemsa y Metenamina - plata sugestivas de listeria. Autólisis visceral generalizada.
- Estudio de Placenta: Villitis, intervillitis y corioamnionitis aguda inespecífica.

INTRODUCCIÓN

La muerte fetal está definida por la OMS como la muerte antes de la completa expulsión o extracción de los productos de la concepción, independientemente de la duración del embarazo.

La muerte fetal supone más de la mitad de las muertes perinatales en países desarrollados y su incidencia es de 3 - 6,7/1.000 nacidos. En Gipuzkoa la mortalidad perinatal total (nacidos muertos + nacidos vivos que fallecen antes de los 28 días de vida) es de 5,03/1000 nacidos siendo la mortalidad fetal (nacidos muertos) de 2,79/1000 nacidos (6).

Las causas no son bien conocidas. Durante décadas las causas más frecuentes han sido la sífilis, la isoimmunización Rh, la toxemia y la diabetes. Hoy en día las causas parecen haberse modificado, las más frecuentes son las malformaciones fetales, las infecciones intrauterinas, el desprendimiento prematuro de placenta, el retraso del crecimiento y otras no identificables (2,4). La restricción del crecimiento parece ser uno de los factores que más pueden influir en el aumento de riesgo de muerte fetal así como la prematuridad. Otros factores son los sociodemográficos y la calidad asistencial.

Aunque la tasa de muertes fetales ha disminuido mucho en las últimas décadas, estas no han decrecido tan rápidamente como las muertes neonatales. La mortalidad fetal ha disminuido en EEUU desde 18,4/1.000 nacidos en 1950 hasta 6,7/1.000 nacidos en 2000. Existe un número importante de casos de etiología desconocida que ha permanecido constante durante estas décadas.

ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo que influyen en el aumento de riesgo de la muerte fetal pueden clasificarse en los siguientes tipos: 1) maternos. 2) fetales. 3) placentarios. 4) desconocidos.

1. Maternos: Diabetes, hipertensión arterial, preeclampsia, hemoglobinopatías, isoinmunización Rh, síndrome antifosfolípido, trombofilias hereditarias, edad materna mayor de 35 años y menor de 20 años, ruptura uterina y raza no blanca.

Existen, además, unos factores externos que pueden clasificarse en 2 grupos:

- Factores externos modificables: El tabaco aumenta el riesgo de muerte fetal temprana y de bajo peso al nacer. Algunos autores consideran tabaquismo severo cuando se fuman más de 10 cigarrillos. El alcohol aumenta el riesgo de muerte fetal por lesión directa así como también por bajo peso. La cocaína se asocia a prematuridad, bajo peso, desprendimiento prematuro de placenta y muerte fetal. El mecanismo de acción es desconocido pero se sabe que disminuye el flujo sanguíneo placentario produciendo hipoxia fetal.
- Factores externos no modificables: Las toxinas duplican el riesgo de malformaciones congénitas y están asociadas a muerte fetal. Los traumatismos son causa rara pero importante de muerte fetal, produciendo más frecuentemente un desprendimiento prematuro de placenta, laceración o ruptura uterina. El traumatismo directo sobre el feto es infrecuente. Por último, tenemos las infecciones como TORCH (toxoplasma, rubéola, citomegalovirus y herpes), listeria, parvovirus B19, coxakie, leptospira, sífilis y varicela zóster.

2. Fetales: Malformaciones, alteraciones genéticas, infecciones... En algunos estudios ha sido analizada la influencia del sexo fetal y del embarazo múltiple siendo los resultados controvertidos y no significativos. La edad gestacional y el bajo peso fetal tienen una gran influencia y los analizaremos con mayor profundidad.
3. Placentarias: Desprendimiento prematuro de placenta, prolapso de cordón, rotura prematura de membranas, anomalías en la implantación, estructurales o funcionales.
4. Desconocido.

ESTUDIO TRAS LA MUERTE FETAL

En este apartado, se estudiará esquemáticamente los factores que hay que analizar tanto en el feto y placenta, como en la madre, tras haber tenido una muerte fetal.

- 1. Feto y placenta:** Inspección macroscópica feto-placentaria, radiografía fetal, estudio anatomopatológico de la placenta, cultivo de la placenta y las membranas, autopsia fetal, fotografía y cariotipo fetal.
- 2. Materno:** Test de Kleihauer, coombs indirecto, diabetes (algunos autores hablan de hacer un O'Sullivan en la 6ª semana postparto) tiroides (TSH), Hemoglobinopatías, anticuerpos: ANA, Anticoagulante lúpico y anticardiolipina, estudio de trombofilia, infecciones: TORCH (toxoplasma, rubeola, CMV y herpes), listeria, sífilis (RPR), Coxsackie y Parvovirus B19 y toxicología.

DISCUSIÓN

En Gipuzkoa, la incidencia de muertes fetales es de 2,79/1.000 nacidos, ligeramente por debajo del rango (3- 6,7/1.000 nacidos) encontrado en los artículos revisados.

Los fetos pequeños para la edad gestacional son definidos como menores del percentil 10 ó 2 desviaciones estándar bajo la media. Estos fetos tienen un riesgo aumentado de muerte fetal, sobretodo si son pretérmino (8). Por lo tanto, el grupo con mayor morbilidad neonatal corresponde a los recién nacidos que asocian prematuridad y bajo peso.

En nuestra comunidad autónoma este grupo de riesgo es de 4,28%. La mortalidad neonatal de este grupo es de 36,06/1.000. Los recién nacidos de bajo peso son el 6,96% de los nacidos en la CAV y representan el 76,47% de los fallecimientos en periodo neonatal.

Las mujeres que tienen un mal resultado en la primera gestación, sean un feto pequeño para la edad gestacional, pretérmino o feto muerto, tienen un riesgo aumentado de tener el mismo resultado en un embarazo posterior. La tendencia a repetir el resultado es bien conocida, no así la causa de dicha tendencia y se estima que supone un aumento del riesgo de 2-10 veces en mujeres con una muerte fetal previa. También supone un aumento de riesgo de tener un parto pretérmino y bajo peso en la segunda gestación.

Tener un feto pequeño para la edad gestacional es un importante predictor para el posterior riesgo de muerte fetal, particularmente si el nacido es pretérmino, y más cuanto más pretérmino sea.

Surkan et al. observan que la incidencia de muertes fetales en la segunda gestación es de 2,4/1.000 nacidos entre las mujeres cuyos primeros fetos fueron a término y con adecuado peso fetal frente a los 19/1.000 nacidos cuyos primeros fetos fueron pretérmino y pequeños para la edad gestacional. Podría pensarse que la restricción del crecimiento fetal es un proceso etiológico de la muerte fetal.

Surkan, analizando el resultado de la primera gestación ajustado por edad gestacional (a término/ pretérmino) observó que tras haber tenido una muerte fetal en la primera gestación, la probabilidad de tener una segunda muerte fetal estaba aumentada sólo en los pretérmino, pero no en los fetos a término. Estos resultados se obtienen en fetos ≥ 28 s. Por lo tanto, no son extrapolables a los fetos < 28 s.

Llama la atención que el riesgo de muerte en la 2ª gestación es menor cuando el primero nació muerto (7,6/1.000) que cuando nació vivo con bajo peso y pretérmino (19/1.000).

Las causas que correlacionan estas tendencias no están claras. Ésto puede deberse a que en el primer caso, la probable etiología de la muerte es múltiple, incluyendo causas que no dependen de la restricción del crecimiento y que, por lo tanto podría no tener tendencia a repetirse (infecciones, malformaciones...). Sin embargo, tras haber tenido un feto prematuro y de bajo peso para la edad gestacional, se presupone una alteración, probablemente funcional placentaria, que podría tender a repetirse en una segunda gestación.

Tras haber tenido una muerte fetal y de cara al siguiente embarazo, se considera imprescindible un consejo genético y reproductor informando a la pareja de las posibles repercusiones para gestaciones posteriores que se considerarán de alto riesgo y los controles serán más exhaustivos que los de un embarazo normal, tanto ecográficos como cardiotocográficos.

En las gestaciones de alto riesgo deberá considerarse el parto en la 38 semana si es posible, pero nunca a partir de la 41 semana.

La edad materna avanzada es un factor a tener en cuenta para el aumento de riesgo de muerte fetal. Probablemente el aumento de deleciones cromosomales y trisomías de pronóstico fatal que resultan de la no disyunción de la meiosis son probablemente el mecanismo biológico que lo causa. Por otro lado, tienen aumentada la probabilidad de sufrir insuficiencia placentaria por compromiso vascular. La suma de los dos factores hacen que el riesgo de muerte fetal sea más elevado.

Lumley et al realizaron una revisión que analizaba los efectos de intervenciones que promovían el abandono del hábito tabáquico durante el embarazo. Observaron que el abandono del tabaquismo reducía la probabilidad de bajo peso al nacer y de prematuridad. Por otro lado, no encontró diferencias en el peso muy bajo al nacer o en la mortalidad perinatal.

Debido a la influencia del factor sociodemográfico sobre la muerte fetal, Hodnett realizó una revisión con más de 11.000 mujeres a las que ofreció asesoramiento, orientación (nutrición, descanso, estrés, drogas o alcohol) y ayuda concreta (traslado a consulta, ayuda en el hogar) y apoyo emocional. El apoyo social a embarazadas de alto riesgo no se asoció con mejorías en ningún resultado médico, pero sí en psicosociales inmediatos (ansiedad prenatal, disconformidad con el control prenatal,... excepto la depresión puerperal). Por lo tanto, aunque nadie duda de la utilidad de la información y del apoyo social, por sí solos no son capaces de contrarrestar los efectos de la pobreza y de la desventaja social sobre la prematuridad, el bajo peso o la muerte fetal.

CONCLUSIÓN

Existen múltiples factores de riesgo de la muerte fetal intraútero, la mayoría de ellos no controlables por los obstetras. La influencia de la restricción del crecimiento fetal y la prematuridad, junto con la tendencia a repetir el mal resultado fetal de la gestación anterior ha quedado claramente constatada en esta revisión.

La muerte fetal sigue siendo un problema con una incidencia nada desdeñable. El estudio sistemático y exhaustivo, así como el consejo genético, evitará en la medida de lo posible, la muerte fetal intrauterina en las posteriores gestaciones.

La restricción del crecimiento y la prematuridad parecen los factores que más influyen en el aumento de riesgo de muerte fetal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cnathingius S, Haglund B, Kramer MS. Differences in late fetal death rates in association with determinants of small of gestacional age fetuses: population based cohort study. *BMJ* 1998; 316:1483-7.
2. Surkan Pamela J, Stephansson Olof. Previous preterm and small-for-gestational-age births and the subsequent risk of stillbirth. *N Engl J med* 2004; 350 (8): 777 – 85.
3. Zhang J; Klebanoff Mark A. Small-for-gestational-age infants and risk of fetal death in subsequent pregnancies. *N Engl J Med.*2004; 350(8): 754-56.
4. Lindsey JL. Evaluation of fetal death. *E-medicine* 2002.
5. Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrinometabólicas de la CAV. Área de base de Guipúzcoa 2003.
6. Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrinometabólicas de la CAV. Área de base Guipúzcoa. 2004.
7. Sims Melissa A, Collins Kim A. Fetal death: A 10-year retrospective estudy. *Am J Forensic Med Pathol.*2001;22(3): 261-5.
8. Zhang J, Cai W. Risk factors with antepartum fetal death. *Early Hum Dev* 1992; 28:193-200.
9. Nyho Andersen AM. Matrenal age and fetal loss: population based register linkage study. *BM Petitti D. The epidemiology of fetal death. Clin Obstet Gynecol* 1987;30:253-8 J 2000 Jun 24;320: 1708-12.
10. Petitti D. The epidemiology of fetal death. *Clin Obstet Gynecol* 1987;30:253-8
11. Lumley J, Oliver S. Intervenciones para promover el abandono del hábito de fumar durante el embarazo. *Cochrane library plus.* 1998.
12. Morild I, Stajic M. Cocaine and fetal death. *Forensic Sci Int* 1990;47:181-9.
13. Clausson B, Gardosi J, Francis A. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population based birth weight standars. *Br J Obstet Gynecol* 2001;108:830-4.
14. Gardosi J,Mul T, Mongelli M. Analysis of birth weight and gestational age in antepartun stillbirths. *Br J Obstet Gynecol* !998;105:524-30.
15. Baschat, AA. Pathophysiology of fetal growth restriction. Implications for diagnosis and surveillance. *Obstet Gynecol Survey* 2004;59 (8): 617-27.
16. Smulian JC, Ananth CV. Fetal deaths in Unated States: Influence of high-risk conditions and implications for management. *Obstet Gynecol* 2002;100(6):1183-9.
17. Brosens I, Dixon HG, Robertson WB. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Br J Obstet Gynecol* 1977; 84:656-63.
18. Meekins JW, Ppijnenborg R, Hanssens M, et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1994;101:669-74.

19. Aardema MW, Oosterhof H, Timmer A, et al. Uterine artery Doppler flow and utero-placental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta* 2001;22:405-11.
20. Ferrazzi E, Bulfamante G, Mezzopane R, et al. Uterine Doppler velocimetry and placental hypoxic-ischaemic lesion in pregnancies with fetal intrauterine growth restriction. *Placenta* 1999;20:389-94.
21. Sebire NJ, Talbert D. The role of intraplacental vascular smooth muscle in the dynamic placenta: a conceptual framework for understanding uteroplacental disease. *Med hypotheses* 2002;58:347-51.
22. Kingdom JC, McQueen J, Connell JM, et al. Fetal angiotensin II levels and vascular (type I) angiotensin receptors in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:476-82.
23. Greenwood R, Samms-vaughan M, Golding J. Past obstetric history and risk of perinatal death in Jamaica. *Pediatr perinat Epidemiol* 1994;8, Suppl 1:40-53.
24. Samueloff A, Xenakis EM. Recurrent stillbirth: significance and characteristics. *J reprod Med* 1993; 38: 883-6.
25. Robson S, Chan A. Subsequent birth outcomes after an unexplained stillbirth: preliminary population-based retrospective cohort study. *Aust N Z J obstet gynecol* 2001; 41:29-35.
26. Hodnett. Apoyo durante el embarazo a mujeres con mayor riesgo de recién nacidos de bajo peso al nacer. *Cochrane library plus*. 1995.

CARDIOPATÍAS Y GESTACIÓN

Juncal Pineros

EMBARAZO

Consejo preconcepcional

Las enfermedades cardíacas, en principio, son compatibles con la evolución normal del embarazo. Sin embargo, las modificaciones cardiocirculatorias gravídicas pueden agravar la situación preexistente y llegar a producir insuficiencia cardíaca. Ocurren en un 0,5-2% de los partos, siendo además las principales responsables de la mortalidad materna de causa no obstétrica. Las enfermedades reumáticas son las más frecuentes.

Toda cardiópata debe ser catalogada al principio del embarazo según la clase funcional, indicador pronóstico de mortalidad materna y fetal, informándole de la variabilidad del grado a lo largo del embarazo del grado de capacidad funcional: Grado I, 0,1%, Grado II, 0,3%, Grado III, 5,5%, Grado IV, 6%. Se desaconseja el embarazo en las clases III y IV.

Las cardiopatías cianógenas tienen peor pronóstico. Se contraindica la gestación por su alto riesgo materno, en el Síndrome de Eisenmenger (30-60%), Síndrome de Marfan (25-50%), Hipertensión pulmonar primaria (50%).

En caso de estar con tratamiento anticoagulante con dicumarínicos debe cambiarse a heparina antes de quedar embarazada.

Es aconsejable realizar una revisión dental y solucionar los problemas dentarios previamente a la gestación.

Seguimiento durante la gestación

El seguimiento se llevará a cargo conjuntamente con el cardiólogo, quien se ocupará de la evolución de la cardiopatía. El obstetra, encargado del buen crecimiento y bienestar fetal y el anestesista y el neonatólogo en el momento del parto.

El ritmo de visitas será hasta la semana 23 cada 3 semanas, cada dos semanas hasta la 33 y semanal posteriormente hasta el parto.

Control obstétrico: analíticas seriadas, con control obstétrico estricto de tensión arterial, albuminuria y peso materno, las ecografías seriadas a partir de la semana 30 y test no estresante a partir de la semana 32 para las clases I y II, y a partir de la 28 para las clases III y IV.

Se ingresará unos días antes del parto para las clases I y II y a la semana 36 en las clases III y IV o cuando la situación hemodinámica así lo aconseje.

En cada visita obstétrica habrá que preguntar sobre signos que nos sugieran insuficiencia cardíaca (ICC), disnea, ortopnea, tos nocturna, aumento rápido de peso, hemoptisis, taquicardia.... y en su caso, se ingresará a la gestante para valoración y tratamiento. La sobrecarga cardíaca es más elevada en la semana 28-32.

Es esencial reducir las exigencias cardíacas a límites compatibles con una buena tolerancia, para ello evitaremos factores que aumentan la actividad cardíaca:

- Disminuir la ingesta de sodio a 2 g al día, dieta hiposódica si signos de ICC.
- Disminuir la actividad física según la clase funcional, reposo en decúbito lateral izquierdo.
- Prevención y tratamiento de factores precipitantes de ICC: anemia, infección, arritmias, exposición a calor o humedad excesivos.
- Tratamiento agresivo de cualquier infección intercurrente.
- Profilaxis de anemia, dar sulfato ferroso, 30-60 g de hierro elemental, mantener hemoglobina > 12g/dl.
- Control de peso, aumento de 7 kilos de peso (dieta pobre en sodio, rica en proteínas y vitaminas).
- Uso de medias elásticas.
- Restricción de actividad física, sobre todo a partir de la semana 28.

Hospitalización antes del parto para adecuado control hemodinámico.

Anticoagulación durante el embarazo:

Algunas cardiopatías y las mujeres portadoras de una prótesis valvular mecánica tienen la obligación de estar anticoaguladas de por vida.

Los dicumarínicos, como la *warfarina* y el *acecumarol*, cruzan la placenta, el *acecumarol* se ha relacionado con hemorragias neonatales múltiples, y la *warfarina* durante el primer trimestre, sobre todo durante la sexta y novena semana, es teratogénica, produciendo en un 4-10% malformaciones de tipo oftalmológico, hidrocefalia, microcefalia, hipoplasia nasal, hipertelorismo..., en el segundo y tercer trimestre pueden ser usados aunque se han comunicado efectos secundarios como atrofia óptica y cataratas, en la semana 36 deben de ser sustituidos por heparina para evitar un cuadro hemorrágico grave neonatal debido al parto, especialmente si es instrumental.

El fármaco de elección en gestantes que precisan de ser anticoaguladas es la *heparina*, no cruza la barrera placentaria y permite la lactancia materna. No obstante, su uso se ha relacionado con la aparición de hemorragias graves (2%), sobre todo en el parto y postparto, trombopenias inmuoalérgicas (1%) que aparecen al 5^a día de tratamiento, osteoporosis materna dosis dependiente (20 semanas de tratamiento) y muerte súbita fetal.

Hay dos tipos de heparinas: heparina no fraccionada, de uso intravenoso y heparinas de bajo peso molecular, de uso subcutáneo. Estas últimas son las de elección debido a su biodisponibilidad, fácil administración con una dosis diaria, no precisa de la monitorización analítica y es de menor incidencia de trombopenia y osteoporosis.

Cambiaremos el Sintron por la heparina iv, en cuanto la mujer desee quedar embarazada o sea consciente de ello, pasando posteriormente a heparina s.c, que se mantiene durante todo el embarazo, bajo controles de la anticoagulación con el TTPA hasta el parto. En el postparto se vuelve a heparina s.c y a la semana a dicumarínicos.

El tratamiento anticoagulante de la embarazada, a parte del riesgo de complicaciones hemorrágicas, presenta el posible efecto adverso sobre el feto. Se han descrito abortos espontáneos, recién nacidos muertos, prematuridad, bajo peso al nacer, hemorragia perinatal y malformaciones en relación con la warfarina. No obstante, en una revisión reciente de 214 embarazos en mujeres portadoras de prótesis valvulares mecánicas, no se encontró asociación entre anticoagulantes con dicumarínicos y embriopatía, apreciándose, por otra parte, una mayor seguridad en la prevención de tromboembolias con dicumarínicos frente a la heparina. Estos autores recomiendan mantener la anticoagulación oral durante toda la gestación y reservar la heparina i.v para las dos últimas semanas de gestación, parto y primeros días de puerperio. Durante este periodo, la heparina sería más segura en la prevención de la hemorragia fetal por el trauma del parto y complicaciones hemorrágicas de la madre.

Existe una falta de seguridad con heparina subcutánea en la prevención de tromboembolias en gestantes con válvulas mecánicas. Se recomienda en estas gestantes:

De la primera semana a la 35: la decisión entre tomar heparina en el 1º trimestre o continuar con tratamiento oral debe ser tomada tras hablar con la mujer de las ventajas y desventajas. Si elige iniciar tratamiento con heparina, debe saber que es menos segura para ella, con mayor riesgo de trombosis y sangrado. En mujeres de alto riesgo de trombosis, que eligen tomar heparina en el primer trimestre, se realizará control de TTPa: 2-3, pasando luego a warfarina. En pacientes que deciden warfarina, se controla el INR: 2-3, se administrará la menor dosis posible, y puede añadirse aspirina a dosis bajas. Si la mujer no tiene antecedentes de tromboembolismo, se considera de bajo riesgo y podría tomar heparina s.c.

A partir de la semana 36: la warfarina se retira y debe ser sustituida por heparina. Si el parto se anticipa y está tomando warfarina, se realizará una cesárea. En ausencia de sangrado significativo, la heparina puede ser resustituida a las 4-6 horas del parto y la warfarina oral a la semana.

Amenaza de parto prematuro y tocolisis

Los tocolíticos betadrenérgicos, como el ritodrine, están contraindicados en las cardiópatas, ya que producen taquicardia, aumento de la contractibilidad cardíaca y presión diferencial, debio a su efecto agonista B adrenérgico.

De primera elección es el sulfato de magnesio alternando con el nifedipino.

PARTO

Profilaxis de la endocarditis bacteriana

Las pacientes con cardiopatía son susceptibles de padecer endocarditis infecciosa, por lo que deben ser protegidas. La discusión en cuanto a la eficacia de la profilaxis de la endocarditis en la población general sigue siendo incierta, pero parece haber consenso en cuanto a la cardiópata embarazada, en quien debe hacerse la profilaxis sobre todo en el momento del parto, dada la alta mortalidad por endocarditis bacteriana en las pacientes valvulópatas. Las indicaciones potenciales de profilaxis de la endocarditis bacteriana en embarazadas con cardiopatía son las mismas que en las pacientes no embarazadas con cardiopatía que vayan a ser sometidas a procedimientos que sean susceptibles de provocar bacteriemia. Se consideran de elevado riesgo válvulas cardíacas protésicas, endocarditis previa, cardiopatías congénitas cianóticas, ductus arterioso permeable, comunicación interventricular, coartación aórtica, valvulopatía aórtica, valvulopatía mitral y lesiones intracardiacas corregidas quirúrgicamente, con defectos residuales. Son de riesgo moderado la miocardiopatía hipertrófica y el prolapso de válvula mitral con insuficiencia. La profilaxis antibiótica no está recomendada por la American Heart Association en los partos vaginales no complicados o por cesárea; sin embargo, debería darse a las pacientes susceptibles para cubrir los partos prolongados o quirúrgicos y en pacientes con válvulas protésicas o con historia de endocarditis bacteriana. Al ser la evolución del parto impredecible y debido sobre todo a los efectos potencialmente devastadores de la endocarditis bacteriana en las pacientes con lesiones valvulares, la actitud habitual, sobre todo en los EE.UU., es administrar profilaxis antibiótica a todas las pacientes con lesiones cardíacas susceptibles, independientemente del tipo de parto que se espere.

Se recomienda profilaxis	No se recomienda profilaxis
<ul style="list-style-type: none">• Prótesis valvulares• Endocarditis previas• Cardiopatías congénitas cianóticas• Valvulopatías adquiridas, reumática, enfermedad del colágeno• Ductus, coartación aorta, válvula aórtica bicúspide, <i>ostium primum</i>• Prolapso mitral con insuficiencia• Miocardiopatía hipertrófica	<ul style="list-style-type: none">• Prolapso mitral sin insuficiencia• Reflujos valvulares sin alteraciones estructurales• Cardiopatías corregidas hace más de 6 meses y sin alteraciones hemodinámicas• CIA• Marcapaso definitivo• Antecedente de enfermedad reumática sin disfunción valvular

Pauta:

Riesgo alto	Riesgo moderado
<p>Ampicilina 2 g iv + gentamicina 1,5 mg/kg 30 minutos antes del proceso y cada 8 horas.</p> <p>Alergia: Vancomicina 1g iv o clindamicina 1 g iv + gentamicina 1,5 mg/kilo 1 a 2 horas antes del proceso y cada 8 horas.</p>	<p>Ampicilina 2 g iv + gentamicina 1,5 mg/kilo 30 minutos antes del proceso y 1,5 mg amoxicilina oral a las 6 horas o repetir parenteral a las 8 horas</p> <p>En bajo riesgo: amoxicilina 3 g oral y 1,5 g a las 6 horas.</p>

Analgesia

Los cambios hemodinámicos durante el parto están influidos por el tipo de analgesia empleadas. Se recomienda la analgesia epidural, evitando la prehidratación rápida. Si no empleamos epidural es imprescindible una buena sedación, ya que disminuye el temor y el dolor, y por tanto el progresivo aumento del gasto cardíaco durante el parto.

Oxitócicos

No hay indicación de inducción del parto, a de esperarse su inicio espontáneo.

Para un control exacto de la administración de líquidos, evitando una sobrehidratación y un edema agudo de pulmón, la perfusión de oxitocina debe de realizarse mediante bomba.

En el alumbramiento, no se debe de usar metilergobasina, ni oxitocina directa en vena.

Anticoagulación y parto

Cuando la mujer está anticoagulada, puede programarse el parto a fin de suspender la heparina previamente al parto. Se suspende la dosis de la mañana, y se reinicia el tratamiento 12 horas después del parto o tras 12 horas después de retirar el catéter de la epidural.

Si el parto comienza cuando aún la heparina es activa, se administrará sulfato de protamina, 30 mg en 100 cm de suero fisiológico, a no ser que hayan pasado 4 horas desde la última dosis de heparina, previo control de TTPa. 1-2.

Tipo de parto

Las dos terceras partes de las muertes maternas tienen lugar en el parto o postparto inmediato. En principio, el parto puede ser vía vaginal en clase funcional I o II. Acortaremos el periodo expulsivo con un parto instrumental.

La cesárea se realizará si hay indicación obstétrica, en clases funcionales III o IV y en cardiopatías inestables.

Valorar la pérdida hemática, siendo rápidos y cuidadosos en la sutura de desgarros, episiotomía o incisión en caso de cesárea.

PUERPERIO Y LACTANCIA

En los primeros minutos del postparto se produce un aumento del gasto cardíaco, por disminución de la compresión de la cava y aumento del retorno venoso. Es un periodo de vigilancia, recomendando incluso la colocación de un catéter de S-G. Las clases funcionales III y IV deben pasar a la unidad de vigilancia intensiva.

Se aconseja la deambulación precoz y uso de medias elásticas. La lactancia no está contraindicada aunque tome dicumarínicos.

Se citará a las 2 semanas para realizar un control obstétrico, reevaluar la cardiopatía y planear la anticoncepción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cardiopatías y embarazo. Centro de Diagnóstico e Investigaciones Perinatales. Chile (www.gfmer.ch)

EMBOLIA DE LÍQUIDO AMNIÓTICO

Ainhoa Becerro

La embolia de líquido amniótico es una infrecuente emergencia obstétrica en la que el líquido amniótico (L.A) células fetales, pelo u otros detritus penetran en la circulación materna causando un colapso cardiorrespiratorio.

También se ha llamado "Síndrome Anafilactoide del embarazo", ya que parece ser más parecido a la anafilaxia que a un embolismo.

Tradicionalmente el diagnóstico se realizaba al encontrar en la autopsia células escamosas fetales en la circulación pulmonar materna. No obstante, estas células se pueden encontrar frecuentemente en la circulación de mujeres que no presentan este cuadro, por lo que el hallazgo mediante aspirado de la arteria pulmonar de células escamosas es sospechoso pero no patognomónico de la embolia de L.A.

- Frecuencia: 1/8.000 a 30.000 embarazos.
- Mortalidad / morbilidad:
 - 80% mortalidad materna (5-10% de todas las causas en USA)
 - 50% mueren durante la 1 hora
 - De las supervivientes, el 50% desarrolla alguna coagulopatía. La mayoría con daño neurológico permanente.
 - 70% de supervivencia neonatal.
- Habitualmente ocurre durante el parto, pero puede también ocurrir:
 - Durante un aborto (especialmente 2 y 3º trimestre)
 - Tras una cesárea
 - En las primeras 48 horas postparto
 - Tras traumatismo abdominal
 - Tras amnioinfusión
 - Amniocentesis
 - Ruptura uterina
 - Placenta ácreta y placenta retenida.

* Según algunos autores, para que tenga lugar tienen que estar presentes:

- RPM
- Ruptura uterina o de venas cervicales
- Gradiente de presión del útero hacia las venas

• **Clínica:**

* *Sospechar si: disnea aguda súbita+ tos+ hipotensión severa. (\pm Convulsiones \pm PCR)*

Fisiopatológicamente hay 2 fases:

1. Vasoespasmo de la arteria pulmonar con hipertensión pulmonar - \Rightarrow elevación de la presión del ventrículo izquierdo \Rightarrow hipoxia \Rightarrow daño miocárdico y de capilares pulmonares \Rightarrow Fallo ventrículo derecho y SDRA.
2. De las supervivientes, entran en una 2ª fase hemorrágica, caracterizada por hemorragia masiva + atonía uterina + CID.

* En muchas ocasiones, la enfermedad debuta con una coagulopatía de consumo fatal.

- Hipotensión (especialmente diastólica)
- Disnea y taquipnea
- Convulsiones tónico-clónicas
- Tos
- Cianosis debido al progreso de la hipoxia/hipoxemia
- Bradicardia fetal
- Edema pulmonar
- PCR
- Atonía uterina

Estudios de laboratorio:

Gasometría arterial: cambios compatibles con la hipoxia/hipoxemia

- Disminución del pH (referencia 7,40-7,45)
- Disminución pO₂
- Aumento de pCO₂ (27-32)
- Aumento del exceso de bases

Hb y Hto pueden ser normales

Trombocitopenia es infrecuente pero si:

- Plaquetas <20.000 ó
- Sangrado con plaquetas entre 20.000-50.000

Trasfundir de 1 a 3 U/10kg/d

TP y TTPA:

- TP se encuentra alargado debido al consumo de factores de coagulación: se considera necesaria la intervención administrando plasma fresco congelado cuando el TP está 1,5 veces por encima del valor control.
- Ttpa puede estar en el rango de la normalidad o algo disminuido.

Si el fibrinógeno < 100 mg/dl, administrar crioprecipitado (cada unidad aumenta el fibrinógeno en 10 mg/dl)

Rx tórax: los hallazgos suelen ser no específicos aunque también se pueden observar signos de edema agudo de pulmón.

ECG: puede mostrar taquicardia, cambios del segmento ST y onda T así como signos de fallo del ventrículo derecho.

Tratamiento de soporte:

- Coger vía arterial
- Administrar oxígeno para mantener la saturación. Intubar si es preciso \Rightarrow en una mujer sana expuesta a baja fracción de O_2 inspirado, la PO_2 fetal comienza a caer a partir de PO_2 materna <47 mmHg, y a partir de ahí, debido a la curva de hemoglobina, pequeñas variaciones suponen grandes cambios en la oxigenación fetal.
- Iniciar RCP si hay parada cardiorespiratoria \Rightarrow Si no responde tras >5 minutos, se recomienda realizar CST perimortem.
- Considerar la cateterización de la arteria pulmonar en pacientes inestables para monitorizar presión sistémica, gasto cardíaco y oxigenación.
- Tratar la hipotensión con cristaloides y transfusión sangre \pm presores.
 - ✓ Dopamina (*vasopresor y simpaticomimético*):
 - Mantiene la PA, aumentando contractilidad del miocardio, la PAS y algo menos la PAD.
 - Controlar el volumen urinario, gesto cardíaco, Presión pulmonar y PA durante su infusión.
 - Dosis: 2-5 mcg/kg/min i.v.
 - Los betabloqueantes y la anestesia general prolongan su efecto.
 - ✓ Digoxina (*agente inotrópico*):
 - Incrementa la contractilidad del miocardio (aumenta la fuerza y velocidad del contracción, disminuyendo la conducción por nódulo auriculoventricular).
 - Dosis: 0.5 mg i.v en bolus, continuando con 0,25 mg i.v /4h 2 dosis.
 - Numerosos fármacos interaccionan con la digoxina, aumentando o disminuyendo sus niveles. Además su rango terapéutico es estrecho por lo que requiere un estricto control.
 - La hipercalcemia, la hipomagnesia y la hipocalemia predisponen a la toxicidad, mientras que la hipocalemia puede hacer la digoxina inefectiva hasta que no se corrijan sus niveles.
 - ✓ Corticosteroides - \Rightarrow Hidrocortisona:
 - Se recomienda su utilización por la similitud del cuadro a un proceso anafiláctico.
 - Dosis: 500 mg i.v /6h
 - Precaución en su utilización conjunta con digoxina (aumenta su toxicidad y produce hipopotasemia); precaución en pacientes con hipertiroidismo, osteoporosis, diabetes, miastenia gravis y colitis no específica.
- Monitorización fetal continua.
- Tratar la coagulopatía con plasma fresco congelado, crioprecipitado y transfusión de plaquetas (si $<20.000/mm^3$).

Las pacientes supervivientes al episodio agudo suelen requerir ingreso en UCI, así como especial atención:

- Fallo cardíaco izquierdo, que ocurre más tardíamente a soporte inotrópico.
- Secuelas neurológicas.
- Alteraciones de la coagulación.
- Atonía uterina:
 - Oxitocina: 10-40 U i.v. a 250 ml/h en 1 l de suero glucosado ⇒ recordar efecto antiurético y posibilidad de provocar intoxicación hídrica.
 - Metilergobasina: 0,2 mg i.m. repetidos cada 10-15 min., máx 3 dosis ⇒ Precaución en sepsis, enfermedad vascular ocliterante, enfermedad hepática y renal. Contraindicado en glaucoma.
 - Prostaglandinas (Hemabate®) 0,25 mg i.m. cada 10-15 min, máx 3 dosis. Ojo! En asma, enfermedad cardiovascular, adrenal, renal o hepática y diabetes... (puede producir hipertensión y broncoespasmo).

Diagnóstico diferencial:

- Anafilaxis
- Disección de aorta
- Infarto agudo de miocardio
- Tromboembolismo pulmonar
- Shock séptico

HIV Y GESTACIÓN

Juncal Pineros

Epidemiología

Según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2000 el número de infectados por HIV ascendía a 30 millones, de los cuales se estima que 13-20 millones son mujeres en edad reproductiva y 5-10 millones son niños.

El número de mujeres con HIV ha ido en aumento. De ser el 11% de los infectados en 1985 ha pasado a un 28% en 2003, la mayoría en edad reproductiva, por tanto convirtiendo un riesgo muy importante la transmisión vertical de la infección. A nivel mundial la transmisión materno-fetal causa más de 200.000 nuevos casos por año. En España, según el Instituto Nacional de Estadística en 2002, el número de recién nacidos de mujeres infectadas estaba entre 500 y 800. Estos datos sitúan a España como el país europeo con mayor número de gestantes infectadas y con el mayor número de casos de SIDA pediátrico.

La transmisión materno-fetal constituye la vía de adquisición de casi el 100% de los niños infectados en países desarrollados y la vía de infección del 15-20% de los casos de Europa, la mitad que en el continente africano (25-40%).

Transmisión perinatal

La transmisión del VIH puede ocurrir en diversos momentos de la gestación y va a depender de muchos factores:

- Un 30-50% corresponde a la transmisión intrauterina, desde el 1º trimestre hasta justo antes del parto, aunque los dos últimos meses son los más importantes, y es aquí donde es crítica la prevención. Se ha detectado virus en la placenta, en tejidos fetales desde el 1º trimestre y antígeno p24 en sangre fetal en el segundo trimestre. Son niños con estudio viral positivo al nacimiento y con comienzo precoz de los síntomas, antes de los 12 meses.

- El 50-60% se infectan en el momento del parto, y éste es el momento más importante. El virus se ha aislado de las secreciones vaginales y durante este periodo está en contacto con sangre infectada. Es por ello que el primer gemelo tiene mayores tasas de transmisión. A mayor tiempo de rotura de membranas mayor es el riesgo de transmisión. Son niños con estudio viral negativo al nacimiento y posteriormente positivo, comienzan con síntomas tardíamente, a los 12 meses. Son el 70-85% de los casos.
- En un 10-20% la transmisión es postnatal, asociada a la lactancia materna. Se ha aislado virus en la leche materna y además hay casos de niños infectados de madres sanas que fueron amamantados por mujeres con VIH.

Dentro de los factores que influyen en la transmisión, el más importante es la carga viral en sangre materna. Esto ha sido estudiado en diferentes trabajos, donde destaca el estudio WITS, estudio prospectivo que analizó mujeres infectadas durante el embarazo y los primeros años de vida de los niños. Sus resultados confirman que la carga viral está directamente relacionada con el riesgo de transmisión (Tabla 1).

carga viral (copias/ml)	transmisión vertical
<1.000	0%
1.000 - 10.000	16,6%
10.000 - 50.000	21,3%
50.000 - 100.00	30,9%
>100.000	40,6%

Tabla 1

En otros estudios, sin embargo, la tasa de transmisión es del 1% para cargas virales inferiores a 1.000 copias/ml y de 0% para 500 copias/ml. La ACOG ha definido el punto de corte para recomendar cesárea en cargas virales superiores a 1.000 copias/ml, pero el objetivo en el tratamiento de las mujeres gestantes seropositivas será alcanzar la mínima carga viral posible. En nuestro hospital, se considera carga viral indetectable por debajo de 50 copias/ml.

La cifra en sangre de ARN VIH-1 no se correlaciona con la carga en las secreciones vaginales y, por lo tanto, la carga viral en plasma no constituye un predictor exacto del riesgo de transmisión vertical. Por ello, el tratamiento antiretroviral profiláctico debe administrarse a toda gestante seropositiva independiente de sus niveles de CD4, incluso con carga viral negativa. Otros factores que influyen en la transmisión perinatal se enumeran en la tabla 2.

Factores de riesgo para la transmisión perinatal del VIH

- Enfermedad materna avanzada
- Bajo recuento de linfocitos CD4
- Carga viral elevada
- Primoinfección durante el embarazo
- Genotipo y fenotipo del virus
- Ausencia de anticuerpos maternos específicos
- Corioamnionitis
- Ruptura prematura de membranas
- Procedimientos invasivos en el feto
- Lactancia materna

Tabla 2

Prevención de la Transmisión perinatal

La primera medida para evitar la transmisión vertical del virus es prevenir la infección en las mujeres. El segundo paso es una buena asesoría en medidas de contracepción, dirigida a mujeres infectadas por VIH, con un buen uso del condón y desaconsejando los contraceptivos y el DIU.

En tercer lugar, disminuir la transmisión de la madre seropositiva al feto. Para ello, la principal medida que ha demostrado su utilidad en la prevención de la transmisión vertical del VIH es el uso del tratamiento antiretroviral, con zidovudina (ZDV), en monoterapia. Existen diferentes protocolos que se han aplicado en diferentes países y que han logrado disminuir la tasa de transmisión en un 60-70%. El más conocido es el ACTG06: demostrando que la ZDV administrada antenatalmente, a partir de la semana 14, con 100 mg oral, 5 veces al día, continuando durante el parto con ZDV intravenosa a dosis de 2 mg/kg/hora la primera hora y 1 mg/kg/hora en las siguientes y finalmente administrando al neonato un jarabe de ZDV a dosis de 2 mg/kg/6 horas, daba lugar a una tasa de transmisión de 5-8,3%, en comparación con un 26% en el grupo placebo. Existen otros protocolos más cortos que se han aplicado en países del tercer mundo, administrándose la ZDV en la últimas semanas y el parto, que son más baratos y que también han demostrado su eficacia.

Posteriormente se ha comenzado a utilizar tratamientos combinados, llamados HAART ó TARGA (highly active antiretroviral therapy) que combinan dos análogos nucleósidos y un inhibidor de la proteasa. Madres con este tratamiento y con cargas virales indetectables han mostrado tasas de transmisión menores al 1%. Ningun tipo de régimen ha mostrado ausencia de transmisión del virus. En nuestro hospital se utiliza la siguiente combinación: AZT 250/12 horas (Retrovir®)+ Nelfinavir (Viracept®) 250/12 horas + lamivudina 3TC (Epivir®).

Los efectos secundarios de estas medicaciones a nivel obstétrico han sido mínimos. Se ha hablado de mayor incremento de parto pretérmino, así como de toxicidad a nivel mitocondrial del feto. Los datos sobre teratogenicidad son limitados. Fármacos con toxicidad, y por lo tanto teratogenicidad demostrada, son efavirenz, con lesiones a nivel del sistema nervioso, Tenofovir® con daño óseo, hidroxiurea. Se recomienda por tanto que muje-

res con tratamiento, antes de quedar embarazada, no lo suspendan durante el primer trimestre, y se adecúe el régimen, pero en caso de no tomar tratamiento antiretroviral se inicie posterior a las 12 semanas.

AGENTES ANTIRRETROVIRALES	
Nombre genérico	Clasificación FDA
<i>Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa</i>	
Abacavir	C
Didanosine (ddl)	B
Lamivudine (3TC)	C
Lamivudine + Zidovudine (Convivir)	C
Stavudine (d4T Zalcitabine)	C
Zidovudine (ZDZ, AZT)	C
<i>Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa</i>	
Delavirdine	C
Efavirenz	*
Nevirapine	C
<i>Inhibidores de la proteasa</i>	
Amprenavir	*
Indinavir	C
Nelfinavir	B
Ritonavir	B
Saquinavir	B

Tabla 3

*Actualmente contraindicado durante el embarazo al igual que la hidroxiurea.

Manejo de la gestante VIH

Determinación-cribado a todas las gestantes al inicio de la gestación de anticuerpos anti-VIH. Si negativo repetir en caso de conductas de riesgo, ADVP, parejas ADVP...

- Citología cérvico-vaginal, recogida de muestras para despistaje de enfermedades transmisión sexual (gonococo, clamidias, tricomonas...), serología de rutina (sífilis, rubéola, toxoplasmosis, hepatitis B y C, citomegalovirus).
- Información detallada de riesgos y curso del embarazo. La mujer puede escoger la interrupción del embarazo una vez informada.
- Administración de TARGA:
 - gestantes no tratadas previamente a la gestación comenzarán el tratamiento a las 14 semanas, con terapia combinada que incluya ZDV. Uso de ZDV durante el parto y al recién nacido.
 - gestante con tratamiento previo a la gestación, se recomienda no suspenderlo, salvo fármacos prohibidos, aunque existe la posibilidad de suspenderlo y reanudarlo a las 14 semanas. Uso de ZDV intraparto y al recién nacido.

- Controles obstétricos habituales. Realizar O´Sullivan también en el primer trimestre si recibe inhibidores de la proteasa debido a su poder diabetógeno.

- Controles por el Servicio de Infecciosas de su estado inmunológico, CD4, carga viral y descartar toxicidad (función hepática y renal). Se monitorizará la carga viral a las 4 semanas del tratamiento y mensualmente hasta carga indetectable (<50 copias/ml). Luego cada 3 meses y a las 34-36 semanas para planificar parto. Control de infecciones oportunistas, prueba de tuberculina y vacunación. No se recomienda la profilaxis primaria farmacológica contra toxoplasma, candidiasis de mucosas e infecciones por citomegalovirus y tuberculosis, por la toxicidad de los fármacos. Únicamente si la gestante presenta un nivel de CD4 < 200, al igual que en no gestantes, recibirán quimioprofilaxis contra estas infecciones.

La vacunación contra hepatitis B, Neumococo virus Influenza es recomendable pero debe administrarse con carga viral indetectable. La vacuna contra la gripe se administrará además si el nivel de CD4 <200.

- Diagnóstico prenatal: la amniocentesis aumenta el riesgo de transmisión de 2 a 4 veces más. Se realizará si la carga viral es indetectable y bajo tratamiento óptimo. No se recomienda biopsia corial.

- La amniocentesis para estudio de la madurez fetal no se recomienda.

- Parto: a toda mujer con serología VIH no realizada durante el embarazo se solicitará urgente.

Se sabe que la realización de una cesárea electiva reduce el riesgo de transmisión perinatal. Existen dos estudios, un meta-análisis -International Perinatal HIV Group- y un ensayo clínico realizado en Europa "The European Mode of Delivery collaboration", que demostraron que la cesárea electiva (sin trabajo de parto y con membranas íntegras), con o sin zidovudina, reducía el nivel de transmisión un 50% sin tratamiento, de un 19% a un 10-4% y un 87% con tratamiento, de un 7,3-4% a un 2-1%.

La controversia se establece en las mujeres que han sido tratadas durante la gestación con TARGA y su carga viral es indetectable. En estos casos, la tasa de transmisión vertical es del 1-2% y no está claro que la tasa de transmisión mejore los resultados, sobretodo teniendo en cuenta la morbilidad de la realización de la cesárea, (recomendación de la ACOG). Por otro lado, una carga indetectable no asegura la ausencia de transmisión, pues puede existir virus en las secreciones vaginales.

En nuestro hospital si la carga viral es indetectable se permite el parto vaginal, y/o evitando partos instrumentales, monitorización interna, Ph fetal, anmiorrexia artificial, episiotomía.

Tanto si se precisa cesárea como si el parto es vaginal, se administrará zidovudina (ZDV/AZT) intravenosa hasta finalizar el parto.

Por lo tanto, la actuación será:

- Gestante con tratamiento antiretroviral iniciado en el último mes antes del parto y sin determinación de carga viral: cesárea + protocolo ZDV.
- Gestante tratada durante el embarazo con carga viral positiva a las 36 semanas: cesárea + protocolo ZDV.
- Gestante tratada durante la gestación y carga viral indetectable en semana 36: valorar beneficios y riesgos de cesárea, riesgo de transmisión por parto vaginal muy bajo, recomendar parto vaginal.
- Gestante programada para parto vaginal, esperar inicio de parto espontáneo, iniciar ZDureV en cuanto dinámica o anmiorrexia espontánea.
- Gestante diagnosticada intraparto: ZDV durante parto y triple terapia al recién nacido. No se contempla la realización de cesárea.

- En el postparto se recomienda inhibir lactancia, administrar ZDV al recién nacido, la madre continuará la terapia en función de su estado inmunológico.

- Contracepción: de elección es el preservativo, si mujer es de bajo riesgo de contagio de enfermedades de transmisión sexual e inmunosupresión no severa, puede usarse el DIU. Algunos fármacos, nevirapina, nelfinavir, rifampicina y rifabutina pueden disminuir los niveles de estradiol de los anticonceptivos orales.

Procreación en parejas VIH discordantes

- Mujer sana y pareja seropositiva o ambos seropositivos: inseminación artificial con semen lavado.
- Mujer seropositiva: autoinseminación con semen de la pareja.

BIBLIOGRAFÍA

1. SIDA y embarazo. Tratado de Obstetricia y Ginecología. SEGO 2003, capítulo 82.
2. Protocolo para la profilaxis de la transmisión vertical de VIH en obstetricia. Hospital Son Dureta, 2001.
3. HIV y gestación. Tratado de urgencias en obstetricia y ginecología. 2004
4. Profilaxis de la transmisión vertical del HIV. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. (www.aeped.es)
5. SIDA y embarazo. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. (www.prosego.es)
6. Semprini, Augusto E. HIV and reproduction. Current Opinion in obstetric and Gynecology, 2004, 16(3): 257-62.
7. Wilde JT, Procreación en parejas con VIH discordante. Federación Mundial de Hemofilia, Universidad de Birmingham. 2002.

Enfermedades médicas asociadas al embarazo

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y EMBARAZO

Ainhua Becerro

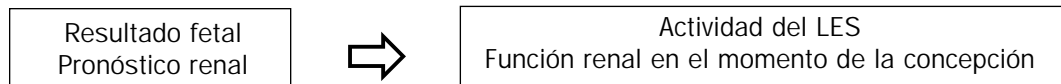
La incidencia de aborto, muerte perinatal y prematuridad en pacientes con LES es mayor que en embarazadas sanas.

En embarazadas ya diagnosticadas de LES, el pronóstico fetal depende fundamentalmente de la actividad de la enfermedad:

Pérdida fetal del 25-50% en LES activo vs 8-12% en LES inactivo.

La recurrencia y exacerbación de la enfermedad renal puede ocurrir con una frecuencia similar en cualquier trimestre y posparto:

1. Peor cuanto más precoz
- Peor a mayor *severidad de las manifestaciones renales.*



Las probabilidades de un resultado favorable (renal y fetal) son buenas en una mujer:

1. en remisión prolongada estable
2. buena función renal
3. normotensa
4. anticuerpos antifosfolípido

Factores Predictivos Independientes

1. La proteinuria > 0,5 g/24 h está asociado al 57% de pérdidas fetales vs 10% sin proteinuria.
2. HTA preconcepcional: TAd>90 mmHg y/o TA >140 mmHg en 3 tomas consecutivas
⇒ 27% pérdida fetal en normotensas vs 70% en hipertensas.
Se debería plantear un tratamiento intensivo de la TA, ya que es muy probable aunque no esté demostrado, que la normalización de la TA mejore el resultado fetal.
3. Ac anticardiolipina y Ac anticoagulante lúpico ⇒ Alteración del crecimiento y muerte fetal.
Resultado fetal mejora con heparina subcutánea y dosis bajas de AAS a las mujeres anticuerpo antifosfolípido positivo (AAF) y pérdidas fetales recurrentes.

Complicaciones:

- Prematuridad es una constante en el LES + embarazo: Aproximadamente 10-50% de r.n nacen <36 semanas.
- RCIU en 10-30% casos ⇒ sobre todo en HTA preconcepcional, Nefritis lúpica, corticoides, AAF, preeclampsia.
- Preeclampsia 13-32% en pacientes con LES vs al 3-5% en sanas. Es más frecuente que desarrollen preeclampsia aquellas pacientes con: LES activo al comienzo del embarazo, Enfermedad renal, HTA, AAF.

Alts clínicas	Pre-eclampsia	Brote de nefritis lúpica
C3, C4	Habitualmente normal	Frecuentemente bajo
Ac Anti-DNA	Normal o estables	Altos o incrementándose
Ac C1q	Normal	Frecuentemente elevados
Plaquetas	Frecuentemente bajas	Bajas-normal
Enz hepáticas	Pueden estar altas	Raramente se alteran
Hiperuricemia	Frecuentemente aumentada	Raramente alterada
Red blood cells casts	Infrecuente	Frecuente
Proteinuria	Rápido descenso posparto	Persiste posparto
Presencia de otros sínts LES	Ausente	Frecuente

LES	Pérdida fetal en pacientes anticoagulante lúpico positivo	Pérdida fetal en pacientes anticoagulante lúpico negativo
Derksen et al 1987 63 pregnancies (49)	73 %	19 %
Lockshin et al 1987 50 pregnant patients (50)	77 %	5 %
Loitzu et al 1988 84 pregnant patients (21)	59 %	25 %
Khamashata et al 1988 54 pregnant patients (51)	45 %	4 %
Ramsey-Goldman et al 1992 81 pregnant patients (52)	51 %	43 %
Petri et al 1993 203 pregnant patients (5)	40 %	26 %
Julkunen et al 1993 112 pregnant patients (53)	30 %	12 %
Nefritis lúpica		
Packam et al 1991 41 pregnant patients (12)	53 %	14 %
Moroni et al 2002 48 pregnant patients (14)	83 %	13 %

Fuente: *The Risk of Pregnancy in patients with lupus nephritis. Moroni G. Journal of Nefrology, 2003; 16: 161-167.*

CASO CLÍNICO

Paciente de 27 años, diagnosticada de lupus a los 16 años manifiesta deseos de gestación en julio de 2003. En ese momento presentaba LES activo, clínicamente con artritis, lesiones cutáneas, aftas bucales y febrícula. Analíticamente VSG: 44 mm/hora. PCR: 23, TA: 100/60. Se instaura tratamiento con prednisolona 5 mg/día, cloroquina 250/día y paracetamol a demanda.

En agosto continuaba con una VSG y PCR elevadas. Los anticuerpos ANA, DNA, aRNA, aRO, antirribosomal eran positivos y la proteinuria de 24 horas era de 399 mg.

En diciembre presenta mejoría del cuadro clínico y analítico por lo que se reduce la dosis de cloroquina a 3 comprimidos a la semana.

En enero queda gestante y desde el comienzo se observa en aumento progresivo de la TA, proteinuria y edemas. Se aumenta la dosis de prednisolona a 15 mg/día y se añade AAS 100 mg/día.

En abril se decide ingreso por edemas generalizadas, disminución de la diuresis, 6 g/24 h proteinena y TA (160/90).

Se aumenta la dosis de Prednisolona 60 mg/24 h, Labetalol 200 mg/6 h, α metildopa 250 mg/8 h, seroalbúmina 3 viales/día y AAS 100 mg/24 h.

En una semana, la proteinuria se elevó a 14,3 g/día, observándose aumento de creatinina, anemia y plaquetopenia.

En la ecografía obstétrica se comienza a observar una detención del crecimiento.

Se decide finalizar la gestación a las 21 semanas.

Actualmente se encuentra en diálisis por insuficiencia renal.

RIESGO DEL EMBARAZO EN PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA

Ainhoa Becerro

La incidencia de aborto, muerte perinatal y prematuridad en pacientes con LES es mayor que en embarazadas sanas.

Aunque teóricamente muchos factores pueden intervenir en esta incidencia, en un reciente análisis multivariante, sólo la enfermedad renal se vio como predictor significativo de pérdida fetal.

El riesgo de pérdida fetal en pacientes con nefritis lúpica es del 12 al 38%:

- Aborto 8-24%
- Prematuros y muerte neonatal 4-24%

Tabla 1 - Resultado materno fetal en embarazos de pacientes con nefritis lúpica.

Autores	Nº de embarazos Nº mujeres	Terapéutico	Aborto espontáneo	Nº muerte R. N.	Parto prematuro N.	Parto AT N.	Fallo renal	Insuficiencia renal N.
Hayslett and Lynn 1980	56	10	9 (20%)	2 (4%)	1 (2%)	34 (74%)	24 (43%)	10 (18%)
Jungers et al 1982	35	5	5 (17%)	1 (3%)	4 (13%)	20 (67%)	13 (37%)	5 (14%)
Imbasciati et al 1984	26 (19)	2	4 (17%)	5 (21%)	9 (37%)	6 (25%)	18 (69%)	7 (27%)
Oviasu et al 1991	53 (25)	6	8 (17%)	1 (2%)	10 (21%)	28 (60%)	6 (11%)	6 (11%)
Packham et al 1992	64 (41)	5	5 (8%)	12 (20%)	19 (32%)	24 (40%)	31 (48%)	12 (19%)
Julkunen et al 1993	26 (16)	1	2 (8%)	1 (4%)	6 (24%)	16 (64%)	//	//
Huong et al 2001	32 (22)	0	7 (22%)	2 (6%)	17 (53%)	6 (19%)	4 (13%)	1 (3%)
Our series	70 (49)	6	15 (24%)	8 (12%)	13 (20%)	28 (44%)	14 (20%)	5 (7%)

Fuente: *The risk of pregnancy in patients with Lupus nephritis. Moroni G. Journal of nephrology, 2003; 16: 161-167*

En las embarazadas ya diagnosticadas de LES, el pronóstico fetal depende fundamentalmente de la actividad de la enfermedad (pérdida fetal del 25-50% en LES activo frente al 8-12% en LES inactivo).

Nefritis Lúpica activa	Remisión-Nefritis lúpica inactiva
Creatinina plasma >1,2 mg/dl	Creatinina plasma <1,2 mg/dl
Proteinuria >0,5 g/24h	Proteinuria <0,5 g/24h
Hematuria >5 cels/campo	Hematuria <5 cels/campo
52% de pérdidas fetales	11% si remisión al comienzo del embarazo

La proteinuria también puede incrementar las pérdidas fetales ⇒ Según un análisis multivariante, la proteinuria > 0,5 g/24h es un factor predictivo independiente del resultado fetal. ⇒ 57% de pérdidas fetales en las pacientes con proteinuria frente a 10% sin proteinuria.

Otros estudios: Fine et al N=28; 38.5% de pérdidas fetales
Huong et al N=94; 36% vs 13%

Estos resultados destacan la importancia de no recomendar el embarazo a pacientes con nefritis lúpica activa.

La alteración de la función renal en pacientes con o sin LES, también pueden afectar a la supervivencia fetal:

- Hayslett and Lynn N=10, 50% de pérdidas fetales si creatinina plasma >1.5 mg/dL
- Fine et al N=14, observó una pérdida fetal del 36% en pacientes con LES y alteración de la función renal.

El papel de la HTA preconcepcional en cambio ha sido poco estudiado. Algunos estudios incluso no reparan en su existencia ni significado.

En un análisis multivariante, la TAd>90 mmHg y/o TAs >140 mmHg en 3 tomas consecutivas, es un factor predictor independiente de pérdida fetal ⇒ 27% pérdida fetal en pacientes normotensas vs 70% en hipertensas.

Otro estudio: Oviasu et al, 295 pérdidas fetales en hipertensas + LES vs 13% en normotensas + LES.

A la luz de estos resultados, se debería plantear un tratamiento intensivo de la TA, ya que es muy probable, aunque no esté demostrado, que la normalización de la TA mejore el resultado fetal.

Otro importante factor en la pérdida fetal es la presencia de Ac anticardiolipina y Ac anticoagulante lúpico ⇒ trombosis ⇒ isquemia y alteración de la función placentaria ⇒ alteración del crecimiento y muerte fetal.

Según los resultados de este estudio multivariante, los AAF (anticuerpos antifosfolípido) son un factor independiente de pérdida fetal ⇒ 835 de pérdidas fetales en AAF (+) vs 13% en AAF (-).

Otro estudio: Packham et al, 53% en AAF (+) vs 14% en AAF (-).

Tabla 2 - Pérdidas fetales en gestantes con anticuerpos anticoagulante lúpico positivo y negativo

LES	Pérdida fetal en pacientes anticoagulante lúpico positivo	Pérdida fetal en pacientes anticoagulante lúpico negativo
Derksen et al 1987 63 pregnancies (49)	73 %	19 %
Lockshin et al 1987 50 pregnant patients (50)	77 %	5 %
Loitzu et al 1988 84 pregnant patients (21)	59 %	25 %
Khamashata et al 1988 54 pregnant patients (51)	45 %	4 %
Ramsey-Goldman et al 1992 81 pregnant patients (52)	51 %	43 %
Petri et al 1993 203 pregnant patients (5)	40 %	26 %
Julkunen et al 1993 112 pregnant patients (53)	30 %	12 %
Nefritis lúpica		
Packam et al 1991 41 pregnant patients (12)	53 %	14 %
Moroni et al 2002 48 pregnant patients (14)	83 %	13 %

Fuente: *The risk of pregnancy in patients with Lupus nephritis. Moroni G. Journal of nephrology, 2003; 16: 161-167*

En estos casos de pacientes con AAF+ se debe ofrecer tratamiento anticoagulante y antiagregante para reducir el impacto de estos Ac en el resultado fetal. De hecho, un ensayo clínico aleatorizado muestra que el resultado fetal mejora sustancialmente si se administra heparina subcutánea y dosis bajas de AAS a las mujeres AAF+ y pérdidas fetales recurrentes.

En cuanto al momento de manifestarse el lupus, no está claro, pero parece que el resultado fetal depende más del trimestre en que se manifiesta (peor cuanto más precoz) y de la severidad de las manifestaciones renales.

La prematuridad es una constante en el LES + embarazo:

- Aproximadamente 10-50% de R.N nacen <36 semanas
- RCIU en 10-305 casos

Julkunen et al encontraron que la presencia de HTA previa al embarazo en pacientes con nefritis lúpica se correlacionaba con el bajo peso al nacimiento. Otros estudios encontraron asociación entre la prematuridad con la dosis de corticoides, AAF y la preeclampsia.

El riesgo de preeclampsia es mucho mayor en pacientes con LES (13-32% en pacientes con LES vs al 3-5% en sanas)

Es más frecuente que desarrollen preeclampsia aquellas pacientes con:

- LES activo al comienzo del embarazo
- Enfermedad renal
- HTA
- AAF

No obstante, muchas veces no es fácil distinguir entre afectación renal y preeclampsia:

Altas clínicas	Pre-eclampsia	Brote de nefritis lúpica
C3, C4	Habitualmente normal	Frecuentemente bajo
Ac Anti-DNA	Normal o estables	Altos o incrementándose
Ac C1q	Normal	Frecuentemente elevados
Plaquetas	Frecuentemente bajas	Bajas-normal
Enz hepáticas	Pueden estar altas	Raramente se alteran
Hiperuricemia	Frecuentemente aumentada	Raramente alterada
Red blood cells casts	Infrecuente	Frecuente
Proteinuria	Rápido descenso posparto	Persiste posparto
Presencia de otros sints LES	Ausente	Frecuente

Fuente: (*) *The risk of pregnancy in patients with Lupus nephritis. Moroni G. Journal of nephrology, 2003; 16: 161-167*

El impacto potencial del embarazo sobre la actividad del LES ha sido debatido durante décadas. Los estudios son contradictorios:

- 2 estudios no encuentran diferencias en el impacto renal en embarazadas con LES en comparación con enfermas de LES no embarazadas.
- Otros estudios encuentran que el embarazo exacerba la actividad del LES
- En este estudio en el que me he basado, no se encuentran diferencias significativas en la incidencia de alteración renal en lo observado desde el diagnóstico de nefritis lúpica hasta el comienzo del embarazo, frente a lo observado durante el embarazo y en los 6 meses posparto.

En pacientes sin evidencia clínica de LES, durante el embarazo la enfermedad debió con:

- 20% nefritis lúpica, ± acompañado de otros signos y síntomas de LES.
- Proteinuria y/o HTA.
- Sd nefrótico e incremento de la creatinina sérica son frecuentes, así como glomerulonefritis proliferativa difusa en la biopsia renal.

El diagnóstico y tratamiento precoz, puede recuperar la función renal y la proteinuria en la mayoría de los pacientes.

En las pacientes ya diagnosticadas de LES que quedan embarazadas, la recurrencia y exacerbación de la enfermedad renal puede ocurrir durante el embarazo y tras el parto, con una frecuencia similar en cada trimestre y posparto. La incidencia es discutida, según los estudios varía desde el 11 al 69%. Parte de esta diferencia se puede explicar por la definición que en cada estudio se hace de la alteración renal.

Lo que parece fundamental es la actividad del LES en el momento de la concepción: si el LES está activo, las exacerbaciones durante el embarazo son 2 veces más frecuentes.

Un estudio (Jayslett and Lynn) encontró que si el LES estaba en remisión clínica 6 meses antes de la concepción, 32% de las pacientes se mantenían sin brotes durante el embarazo y posparto; mientras que si se encontraba activo, se asociaba a un incremento y persistencia de la actividad del LES en 52% de los casos, siendo además las exacerbaciones más severas y con menor remisión postratamiento. (No obstante, también se pueden ver alteraciones renales severas en mujeres en remisión completa en el momento de la concepción, pero son excepcionales).

La presencia de moderada-severa insuficiencia renal en la concepción se asocia a un incremento del riesgo de HTA severa y a una aceleración de la pérdida de la función renal.

Las mujeres con Ac anticoagulante lúpico tienen mayor tendencia a desarrollar insuficiencia renal moderada-severa por microangiopatía trombótica: el pronóstico renal en estos casos es malo, aunque sea posible una recuperación tardía en algunas pacientes.

Se han propuestos dos estrategias terapéuticas diferentes para prevenir el fallo renal durante el embarazo:

1. Administración de dosis mínimas de prednisona (10mg/día) en toda paciente con LES que se queda embarazada ⇒ en estudios prospectivos, la reactivación del LES fue del 60%, esto es, similar a las pacientes que siguen con su tratamiento habitual.
2. Administración de altas dosis de esteroides (80mg/día) unos días antes y después del parto para reducir las exacerbaciones posparto ⇒ en varios estudios se observó una reducción de los brotes durante el puerperio.

Las manifestaciones renales más severas suelen tener lugar con la interrupción del embarazo ⇒ por eso se ha sugerido el refuerzo en la dosis de prednisona durante unos días antes de la fecha prevista de finalización de la gestación hasta unas semanas después del parto o aborto (No hay ensayo clínico al respecto).

El resultado fetal en la mujer con LES y alteración renal, así como el impacto del embarazo sobre la nefritis lúpica, depende fundamentalmente de la actividad del LES y la función renal en el momento de la concepción:

- Las probabilidades de un resultado favorable (renal y fetal) son buenas en una mujer estable, en remisión prolongada, buena función renal, normotensa y AAF-.
- Las probabilidades de deterioro renal y pérdida fetal son grandes en aquellas con LES activo y/o insuficiencia renal.

Planear la gestación durante fases de inactividad de la enfermedad con un control cuidadoso de la TA, la función renal junto con heparina y bajas dosis de AAS en mujeres con AAF+ parecen requisitos indispensables para el éxito del embarazo en pacientes con nefritis lúpica.

Lupus neonatal

Es un infrecuente síndrome que afecta al 2% de los r.n de madres con LES y Ac anti-Ro (SSA), y al 5% de madres con LES y Ac anti-La (SSB), debido a la transferencia pasiva de los mismos a través de la placenta.

Las características del síndrome son:

- Dermatitis transitoria que desaparece espontáneamente.
- Alteraciones hematológicas y sistémicas.
- Bloqueo cardíaco congénito, con un 50% de mortalidad, debido a una fibrosis extensa que reemplaza la musculatura septal del nAV, posiblemente causada por los Ac anti-Ro y anti-La, y que impide el desarrollo de las fibras conductoras o inhibe directamente los canales de calcio.
- El bloqueo cardíaco congénito puede ser diagnosticado por la presencia de bradicardia fetal alrededor de las 18-23 semanas, tras lo cual se inicia tratamiento con corticoides hasta el nacimiento.

REVISIÓN DE ENFERMEDADES CRÍTICAS DURANTE EL EMBARAZO

Ainhoa Becerro

Durante el embarazo son infrecuentes las complicaciones que requieren el ingreso de la madre en una UCI (se calcula 0,17 a 0,4% de los embarazos). Sin embargo, la mortalidad de estas patologías es del 5 al 20%.

FALLO RESPIRATORIO

Edema agudo de pulmón debido a pre-eclampsia

- La patogénesis parece multifactorial
- Sobrecarga de fluidos
- Disminución de la presión oncótica del plasma
- Incremento de la permeabilidad capilar

Incremento de la presión hidrostática pulmonar.

Hay que distinguirlo del edema por cardiomiopatía del periparto (mediante cateterización de la arteria pulmonar o ecocardiograma).

Se calcula que una preeclampsia severa o una eclampsia se complica con un edema pulmonar en un 3%, a su vez frecuentemente asociado a CID (49%), fallo renal agudo (27%), crisis hipertensiva (16%) PCR (13%) y edema cerebral (5%).

El tratamiento de este tipo de edema agudo de pulmón es de soporte con oxígeno, ventilación mecánica y restricción de fluidos; terminar gestación en cuanto la madre sea estabilizada; uso de diuréticos siempre que el compromiso cardíaco y la perfusión placentaria lo permita.

Edema agudo de pulmón inducido por tocolíticos

El factor patogénico más importante es la *sobrecarga hídrica* (a la que el embarazo pre-dispone por la retención de sodio y agua por aumento de la secreción de aldosterona) ⇒ los tocolíticos estimulan la ADH y la retención hídrica. Crean también hipotensión por vasodilatación periférica.

La betametasona tiene bajo poder mineralocorticoide en comparación con otros corticoides.

En la mayoría de los casos responden bien a los diuréticos y suplementos de O₂, resolviéndose en 12-24 h (si no fuera así, hay que replantearse el diagnóstico).

Embolismo de líquido amniótico (ver capítulo correspondiente)

Neumonía

La patogénesis responsable es similar tanto fuera como dentro del embarazo:

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Hemophilus influenzae*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Legionella*
- *Chlamidia pneumoniae*
- *Influenza A*

Sin embargo, la inmunidad celular asociada al embarazo (especialmente durante el 3T), incrementa el riesgo de neumonía severa y enfermedad diseminada por patógenos atípicos como el herpes virus, influenza, varicella y coccidioidomycosis (listeria?).

ASPIRACIÓN GÁSTRICA

El embarazo predispone a la aspiración por: aumento de la presión intraabdominal, retardo del vaciado gástrico y relajación del esfínter esofágico inferior.

Presumiblemente la sedación y la analgesia, el aumento de la presión intraabdominal y la posición semiacostada favorecen la aspiración durante el parto e inmediatamente después ⇒ Neumonía por aspiración, broncoespasmo y SDRA (síndrome de diestres respiratorio del adulto).

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

El riesgo de TEP es 5-6 veces superior durante la gestación debido a los cambios en la coagulación y la tendencia al éstasis venoso.

Otros factores coadyuvantes:

- Obesidad
- Edad
- Multiparidad
- Antecedentes personales y/o familiares de tromboembolismos
- Anticuerpo antifosfolípido
- Traumatismos
- Cesárea
- Inmovilidad

La clínica y el diagnóstico es similar a la población no gestante con las particularidades:

- Intentar evitar el TAC y la angiografía pulmonar por las radiaciones ionizantes
- Warfarina no se debe utilizar en el embarazo

En caso de inestabilidad hemodinámica hay que considerar la trombolisis, la embolectomía quirúrgica o por cateterismo (uso infrecuente en gestante y de efecto desconocido sobre el feto).

PREECLAMPSIA/ECLAMPSIA

En caso de eclampsia, las convulsiones deben ser rápidamente tratadas con sulfato de magnesio i.v, diazepam, fenitoína o barbitúricos, seguidos de infusión continua de sulfato de magnesio.

Para el manejo de la hemorragia intracraneal, la paciente debe ser vista urgentemente por los neurocirujanos, además de monitorizar la presión intracraneal, elevar la cabecera de la cama y administrar manitol. La hiperventilación para el tratamiento de la hipertensión intracraneal es controvertido.

ENFERMEDAD HEPÁTICA

Hay que considerar 3 enfermedades específicas durante el embarazo:

• Hígado graso agudo del embarazo:

Ocurre en aprox. 1/13.000 embarazos, generalmente en el 3º trimestre, y se caracteriza por la acumulación de microvesículas grasas en los hepatocitos.

Clínica: náuseas, vómitos, dolor en cuadrante superior derecho, ictericia y elevación de transaminasas (normalmente no >1.000UI/l).

Tratamiento fundamental:

- Terminar gestación
- Ventilación mecánica si coma
- Diálisis si insuficiencia renal
- Tratamiento de la coagulopatía
- Monitorización invasiva si inestabilidad hemodinámica

La mortalidad materna es aproximadamente 12%.

- **Preeclampsia/Eclampsia:**

Puede asociar:

- Síndrome de HELLP
- Hematoma y ruptura hepática
- Fallo hepático

El tratamiento debe ser encaminado a terminar la gestación lo más rápidamente posible, valorar tratamiento con corticoides.

- **Hepatitis viral:**

Puede ocurrir durante el embarazo dando lugar a un fallo hepático fulminante

Clínica: fiebre, náuseas, dolor en cuadrante superior derecho con marcada elevación de transaminasas (normalmente >1000UI/l).

¡Ojo! pensar siempre en hepatitis por virus herpes simple (¡especialmente si lesiones vesiculosas en piel!).

HEMORRAGIA

La hemorragia severa postparto es responsable del 13% de las muertes maternas y la mayor causa de ingreso en UCI.

Causas:

- Atonía uterina
 - Sobredistensión uterina
 - Gran multiparidad
 - Parto prolongado
- Placenta ácreta
- Laceraciones del tracto genital

Tratamiento:

- Administración de sangre fresca y cristaloides
- Masaje uterino
- Oxitocina/ergóticos/análogos de las prostaglandinas
- Si no se frena la hemorragia revisar el canal y el útero buscando laceraciones, restos ovulares, ruptura o inversión uterina
- En casos extremos: embolización de arteria uterina o de arterias ilíacas; exploración quirúrgica e histerectomía.

INFECCIONES

Son una importante causa de morbimortalidad materna.

A excepción de la corioamnionitis, la mayoría de la infecciones suceden en el posparto ⇒ endometritis ⇒ flora mixta (anaerobios gram - y +).

Puede dar lugar a infecciones tan severas como:

- Fascitis necrotizante
- Gangrena gaseosa del miometrio (especies de clostridium que colonizan tracto gastrointestinal y vagina)
- Síndrome del shock tóxico pélvico
- Abscesos pélvicos
- Tromboflebitis séptica pélvica

Púrpura trombocitopénica (PTT) - Síndrome hemolítico urémico (SHU)

Es rara pero potencialmente letal.

Así como la PTT se caracteriza por la afectación neurológica, el mayor hallazgo del **SHU** es la disfunción renal. No obstante, en muchos casos se encuentran solapadas, por lo que se considera la misma entidad.

La PTT-SHU se caracteriza por la oclusión trombótica de arteriolas ocasionando trombocitopenia y anemia hemolítica.

Diagnóstico diferencial:

- Preeclampsia: una mayor hemólisis habla más a favor de PTT_SHU, mientras que un mayor daño hepático orienta más hacia una preeclampsia.
- Sepsis
- HTA maligna
- CID
- LES

El tratamiento debe ser agresivo con prednisona y plasmaféresis.

Cetoacidosis diabética

Debido al entorno hormonal, el embarazo predispone al empeoramiento del control glucémico.

Ocurre en 1-3% de las gestantes embarazadas diabéticas.

Clínica: vómitos, sed, poliuria, polidipsia, alteración del estado mental, cetonemia, acidosis, hiperglucemia (aunque una minoría pueden tener glucosa <200mg/dl), aumento del anión gap.

Tratamiento: incluye insulina, hiperhidratar, corregir las alteraciones electrolíticas del calcio, fosfato, potasio y magnesio, así como buscar posibles causas precipitantes como alguna infección. Los glucocorticoides y los betaantagonistas están contraindicados durante este proceso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Critical illness and Pregnancy: review of global problem. Koarnad DR, Crit Care Clin 2004; 20(4): 555-76.
2. Obstetric Admissions to the Intensive Care Unit. Obstet Gynecol. 1999. 94(2): 263-6.

Parto y puerperio

FIEBRE INTRAPARTO

Ainhoa Becerro

La fiebre intraparto se define como la temperatura materna igual o superior a 37,8°C para unos autores y para otros 38°C.

Causas:

1. Corioamnionitis: dentro de las posibles causas, en ausencia de otra focalidad, siempre hay que pensar en la posibilidad de una infección amniótica (corioamnionitis), especialmente si:

- la temperatura era normal al ingreso y ha ido en aumento a lo largo del parto.
- progresiva taquicardia fetal, tanto sin y especialmente con disminución de la variabilidad.

La corioamnionitis es un diagnóstico inicialmente clínico que se debe sospechar ante la presencia de:

- Fiebre (generalmente de bajo grado), de origen no evidenciable.
- Leucorrea maloliente.
- Hiperexcitabilidad uterina \pm dolor.
- Leucocitosis (> 12.000 leucocitos/mm³ tiene una S 67%, E 86%, VPP 82%, VPN 72%, aunque se suele utilizar 15.000 leucos/mm³) con desviación izquierda.
- Alteraciones de la FCF: taquicardia, disminución variabilidad, \pm signos de sufrimiento fetal.
- APP resistente al tratamiento.

En la mayoría de los casos la vía de acceso de los gérmenes a la cavidad uterina va a ser la vía ascendente, por la colonización del canal del parto por gérmenes (en especial el EGB), especialmente a partir de su reservorio rectal. La presencia de dichos gérmenes responsables de procesos infecciosos pueden ser tanto causa como consecuencia de una RP (rotura prematura de membranas).

Otras vías posibles son la hematógena y la contaminación directa (amniocentesis).

2. Infección materna de otro origen: éste sería el caso de las infecciones de orina, y con el E. Coli como principal responsable, y de cualquier otra patología materna de origen infeccioso que produjera fiebre (infecciones de las vías respiratorias, gastroenteritis, abscesos dentarios, etc)

3. Fiebre materna intraparto debida a la anestesia epidural: En los últimos años han aparecido en la literatura artículos que refieren un aumento de la temperatura asociado al uso de la anestesia epidural. Autores como Yanceg M. observaron un incremento clínicamente significativo de la incidencia de la fiebre intraparto entre las usuarias de epidural, sin que ésto se asociara a una mayor incidencia de infección o sepsis neonatal (resultó mucho menor de lo esperado si el origen de la fiebre hubiera sido infeccioso). Y aún reconociendo que la incidencia de infección bacteriana demostrada es baja (0.5-5/1.000 RN vivos aprox.), un porcentaje elevado 84-10% son ingresados y evaluados para descartar un posible foco infeccioso.

Estos resultados pueden ayudar a no intervenir innecesariamente dado que según éste estudio:

- En los R.N. cuyas madres tuvieron fiebre (0,6% sin epidural vs 11% con epidural, RR 18,3 IC 95% 5,8-57,8), se realizaron más evaluaciones neonatales:
 - recuento y fórmula leucocitaria (24% vs 13,5% RR 1.5 IC95% 1,3-1,8)
 - cultivos (30,7% vs 8,6% RR 1.7 IC95% 1,2-2,4)
- No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la proporción de niños que recibieron tratamiento antibiótico en presunción de sepsis.

Sin embargo todavía queda por definir y diferenciar las mujeres con fiebre de origen infeccioso de los no infeccioso.

Gonen y col observaron como las mujeres que recibían epidural eran más susceptibles de tener uno o más de un factor de riesgo de fiebre intraparto:

- Parto y RPM más prolongados
- Registros internos de control fetal
- Numerosos tactos vaginales

Dentro del grupo de usuarias de epidural y en comparación con las que se mantenían afebriles, las que desarrollaban fiebre, tenían más horas de epidural en su historia y más factores de riesgo, aunque sólo se encontró significación estadística para la duración del parto (5% en <3 h de parto; 28% en >6 h de parto)

Finalmente, otros autores han estudiado las placentas y encontraron que la fiebre relacionada con la epidural puede ser debida tanto a la infección como a la analgesia por sí misma basándose en los hallazgos de inflamación encontrados en la AP de las placentas.

Aunque la hipertermia asociada a la epidural no tiene porqué tener un significado infeccioso, sí puede traer consecuencias, ya que de hecho cuando se eleva la temperatura materna, también lo hace la fetal.

En primates, la hipotermia, en ausencia de infección, se asocia a: hipoxia fetal, acidosis metabólica e hipotensión.

Otros estudios con animales han demostrado que un incremento de 1-2°C de la temperatura del cerebro, incrementa el riesgo de tener un accidente isquémico. En adultos con infarto, se admite que el aumento de la temperatura corporal se asocia a mayor severidad, tamaño y mortalidad del infarto.

Estas investigaciones sugieren que la fiebre materna intraparto puede ser perjudicial para el feto, incrementando el riesgo de daño cerebral independientemente de la infección. Además, la temperatura fetal puede ser superior 0,5-0,9% a la materna.

Por otro lado, ya que el 15% de las mujeres que reciben epidural tienen fiebre, los resultados adversos que ocurren sólo en presencia de fiebre, se podrían encontrar más frecuentemente en estudios sobre los efectos de la anestesia epidural.

Lieberman publica al respecto varios artículos:

1. Estudio de cohortes en el que examina la asociación de la fiebre con el resultado neonatal, donde estudian cómo muchas de las fiebre intraparto no son infecciosas sino consecuencia de la anestesia epidural, evalúan esta elevación de la temperatura con el resultado neonatal (por lo tanto se excluyen a las mujeres con > 99,5°F al comienzo, DM, VHS genital o cuyos R.N. padecían ya una infección congénita o malformaciones graves).

Desarrollaron fiebre un 16% del grupo epidural, frente al 6% del grupo no expuesto. Esto es, el 98% de las mujeres con fiebre habían recibido epidural.

Aunque la fiebre no sea de origen infeccioso no quiere decir que no tenga implicaciones fetales, así:

- Los niños de madres que desarrollaron fiebre >100,4 F tenían:
 - x3 de riesgo de tener Apgar <7 al 1º minuto (22,85 vs 8%, p<0,001) y
 - x10 de riesgo de estar hipotónicos postparto (4,8% vs 0,5%, p<0,0001).
- Comparando con las madres afebriles, los niños de madres febriles tenía:
 - x6 de requerir mascarilla de O2 (8,2% vs 1,3%, p<0,002) y
 - x4 de requerir resucitación (11,5% vs 3%, p<0,002).

Por otro lado, la epidural libera citokinas durante el parto, entre ellas IL-6, que al igual que las citokinas liberadas durante la sepsis, podrían actuar como mediadores en la encefalopatía neonatal.

Dentro de este estudio, describieron también un aumento del índice de convulsiones entre niños cuyas madres tuvieron fiebre >101 °F (3,3% vs 0,2% p<0,015). Pero estos resultados son preliminares dado el pequeño número de casos (n=4). Posiblemente la asociación referida sea debida a la exposición a una mayor temperatura, que puede ocurrir en presencia y ausencia de infección.

2. Estudio de casos y controles, donde se intentaba relacionar la fiebre con las convulsiones inexplicables. Por tanto se excluían de los casos los niños diagnosticados de infección o en los que se identificaba una causa de la convulsión. Por otra parte, las madres de esos niños que tuvieron convulsión, no tenían otros riesgos al inicio del parto y con la excepción de la convulsión, el resto de los efectos adversos neonatales eran transitorios.

La asociación fue OR 3.4 IC95% 1,03-10,9.

Por otro lado, la convulsión supone el mejor predictor de daño neurológico tardío en la infancia. Anteriormente a este estudio se realizó otro que ya anotaba la relación fiebre con las convulsiones pero se basaban en la fiebre como marcador exclusivo de una infección.

No obstante, debido a que las manifestaciones de la fiebre son similares independientemente de si el agente es o no infeccioso, es posible que estas asociaciones reflejen los cambios fisiológicos propios de la fiebre independientemente de la infección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gonen R. Association between epidural analgesia and intrapartum fever. And J. Perinatol 2003; 17 (3): 127-300
2. Dashe J.S et all. Epidural analgesia and intrapartum/fever: placental findings. Obstet Gynecol. 1999; 93(3): 341-9
3. Lieberman E. Intrapartum maternal fever and neonatal outcome. Pediatrics 2001; 108(3): 818
4. Lieberman E. Intrapartum fever and unexplained seizures in term infants. Pediatrics 2000; 106(5): 983-8.

ANALGESIA EPIDURAL

Ainhoa Becerro

Hay suficiente evidencia para concluir que la epidural se asocia a:

- Menor índice de partos vaginales espontáneos
- Mayor índice de partos instrumentales
- Partos más largos, especialmente en nulíparas
- Hipertermia intraparto
- Mayor evaluación neonatal y tratamiento antibiótico bajo sospecha de sepsis

No hay suficiente evidencia para determinar si la epidural incrementa o no el riesgo de CST o las distocias de posición.

Las mujeres deberían ser informadas de los efectos inintencionados de la epidural en base a la evidencia disponible, especialmente cuando se trata de un procedimiento electivo.

En la actualidad, todavía no somos capaces de determinar si hay una asociación entre la anestesia epidural y la cesárea (CST). Los estudios control (EC) no son concluyentes, mientras que los observacionales sugieren un posible efecto que no debe ser ignorado.

El debate que se plantea es si las mujeres que reciben epidural tienen un parto más largo, y tienen mayor riesgo de CST. No obstante, dado que más de la mitad de las embarazadas optan actualmente por la epidural, no parece razonable sugerir que un "dolor inusual" es el factor más importante para que requieran epidural.

Se encontraron 1 EC ("Thorp et al") que encontraba una asociación estadística entre la epidural y la CST como resultado, pero era demasiado pequeño para sacar conclusiones definitivas. En otros 5 EC más amplios se encontraron muchos datos cruzados (demasiadas pacientes asignadas a un grupo que acabaron en otro), que hacía que los resulta-

dos fueran difíciles de interpretar, al mismo tiempo debido a la selección de las pacientes se ponía en duda la aplicabilidad o validez externa de los datos hallados (mujeres demasiado jóvenes, partos muy rápidos respecto a lo habitual en los paritorios).

Esta revisión sistemática discrepa respecto a un metaanálisis de EC (que no incluye los 2 EC más recientes) que no encuentra significación estadística ya que su IC95% incluía el nulo. Consideran que estos resultados podrían ser superiores en función de los pesos adjudicados a cada estudio dentro del metaanálisis.

Parto vaginal instrumental como resultado

Al contrario que con la CST, los datos que asocian la epidural al parto vaginal instrumental son más convincentes. Existe un metaanálisis de EC con OR estimada de: 2,2 (IC95% 1,3-7,8).

No obstante, hay que tener en cuenta que dentro de esta asociación se incluyen también los partos instrumentales bajo anestesia epidural que se realizan a modo de "entrenamiento de los residentes".

Parto vaginal espontáneo como resultado

Como se ha comentado, se encuentra un índice significativamente menor de partos espontáneos en las usuarias de epidural. La diferencia llega a ser de 5% al 65%, especialmente en el caso de las nulíparas.

Tener en cuenta que en estos estudios se debería estudiar parto vaginal frente a CST y frente a instrumentación de forma separada para no dar una visión equivocada, ya que la decisión de actuar de un modo u otro es muy dependiente del profesional y de la institución de la que se trate.

Duración del parto

Aunque existen datos que sugieren que la epidural podría alargar la 1ª parte del parto, no hay suficiente evidencia para determinar de forma definitiva que esto sea así.

No hay dudas, en cambio, en cuanto a la 2ª parte del parto, que se ve alargada en las usuarias de epidural. Es más, a lo largo de esta revisión sistemática, consideran que estos resultados podrían estar subestimados.

Distocias de posición

Las distocias de posición son potencialmente uno de los mecanismos por los que la anestesia epidural puede incrementar los partos instrumentales y las CSTs.

Un EC encontró significación estadística, aunque con muchos datos entrecruzados. Los estudios observacionales ven una alta proporción de distocias de posición, pero los resultados son difíciles de interpretar por el problema de si los grupos con epidural y sin epidural son diferentes.

Laceraciones perineales

Las evidencias sugieren que el uso de la epidural se asocia con un incremento de los desgarros perineales de 3º y 4º grado.

TÉCNICA DE LA EPIDURAL Y RESULTADOS DEL PARTO

Discontinuidad o intermitencia de la epidural tardía en el parto

Dado que uno de los potenciales mecanismos por los que la epidural puede interferir en el parto es la disminución de la capacidad de pujo de la madre. Algunos estudios han examinado si la epidural de forma intermitente al final de la 1ª parte del parto ($>0=8$ cm dilatación) o con dilatación completa, daba lugar a un mayor número de partos vaginales espontáneos.

En una primera aproximación sí puede parecer que aumentan los partos vaginales espontáneos y la habilidad materna para el pujo.

La mejor evidencia la encontramos en 3 estudios que difieren entre sí: uno de ellos encuentra diferencias a favor de un aumento del índice de partos instrumentales y una mayor duración del expulsivo en las mujeres que continúan recibiendo anestesia. Los otros dos no encuentran esas diferencias. La explicación puede ser debida a los diferentes fármacos utilizados: parece que tiene mayor duración la 2ª parte del parto con 0,125% bupivacaína comparando con 0,75% lidocaína.

Tiempo para la administración de la epidural

Se había sugerido que retrasar la administración de la epidural podía disminuir los efectos potenciales sobre el parto y el modo del parto.

Los EC recogidos muestran poca información, ya que la diferencia en el tiempo entre el denominado grupo "precoz" y el "tardío" es muy pequeña y lleva al equívoco.

Los estudios observacionales sugieren que la epidural precoz se asocia a un mayor índice de CST.

En cuanto al parto instrumental, no hay resultados claros, pero se intuye que de haber asociación, ésta sería mínima.

Por lo que a la duración del parto se refiere, es inconsistente, pero sugiere que el efecto del momento en el que se ponga la anestesia epidural varía más en función de las características personales y del patrón de parto inherente a cada mujer.

No hay suficientes datos para hacer determinaciones sobre la malposición fetal.

"Light" vs "estándar" epidural

Se refieren a "light" como una menor concentración de anestésico local (0,0625%) con opioides, con intención de crear un menor bloqueo motor, una menor prolongación de la

2ª parte del parto y menor número de partos instrumentales. En el caso de la "anestesia estándar" se administraría 0,125% bupivacaína.

Ningún estudio encontró diferencias significativas en la proporción de partos instrumentales, CST o en la duración ni en los resultados fetales. En algunos estudios se vio que la 1ª parte del parto sí era considerablemente superior en la epidural "light", suponiendo que podría incrementar de este modo la duración total del parto.

Infusión intermitente vs continua de epidural

La infusión continua se introdujo para disminuir las desventajas de la intermitencia, más dolor entre los bolus, hipotensiones tras cada bolus.

- a. Por un lado hay un estudio observacional, que asocia la anestesia intermitente a un mayor nº de CST (19% vs 14%; RR:1,4 IC 95%: 1,0-1,7); y a un menor número de partos instrumentales (38% vs 44% con continua; RR: 0,9 IC95%: 0,8-1,0)
- b. 5 de 6 EC relacionaron la epidural continua con mayor dosis total de anestésico, pero ninguno encontró diferencias significativas en el porcentaje de CST ni de partos instrumentales entre ambos grupos. Sólo un EC diferencias significativas para el parto instrumental y no significativas para la CST. Inconsistente, y sin ninguna base para poder concluir si alguno de los métodos se asocia más frecuentemente a alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal (FCF)
- c. Todos estos estudios proporcionan una asociación la FCF. Ninguno de ellos encontró diferencias en el Apgar, pH cordón o la necesidad de reanimación entre ambos grupos.

Técnica de la epidural espinal combinada (CSE)

De momento ningún estudio ha encontrado diferencias estadísticamente significativas de la CSE frente a la anestesia epidural, para CST, instrumentación o duración del parto. Sin embargo las últimas investigaciones sí sugieren que puede haber un incremento para la CSE, por lo que se requieren más investigaciones.

RESULTADOS NEONATALES

Tratamiento y procedimientos neonatales

Encontramos 2 estudios que observan mayor asociación entre el uso de la epidural y la evaluación de sepsis neonatal. No es de extrañar este resultado, si tenemos en cuenta el incremento bien documentado y conocido de fiebre intraparto en el grupo de usuarias de epidural. Pero como no es posible distinguir entre fiebre infecciosa y no infecciosa durante el parto, los niños de madres febriles deben ser evaluados.

La magnitud de la asociación entre epidural y evaluación de sepsis y tto antibiótico en mujeres afebriles, varía en función de los protocolos de cada institución.

Hiperbilirrubinemia

Aunque la asociación entre hiperbilirrubinemia y epidural es consistente, la razón de esta asociación aún no está clara.

Además de la epidural por sí misma se han estudiado 2 factores de riesgo como son:

- Parto instrumental: representa un mecanismo de por sí posible responsable de ictericia.
- Uso de oxitocina: en 2 estudios se ha visto que teniendo en cuenta el uso de oxitocina, el porcentaje de hiperbilirrubinemia no variaba del grupo con/sin epidural.

Hemorragias retinianas

Se ha demostrado que ocurren en partos vaginales espontáneos y sólo excepcionalmente tras CST.

Excluyendo los casos de vacuum extractor, y aunque la literatura no es muy abundante al respecto, parece que la incidencia de hemorragia retiniana es similar en recién nacido de madre que reciben o no epidural.

Desarrollo neonatal y resultados neurológicos

Los resultados de los estudios son contradictorios. No está claro, pero parece que parte de estas diferencias, no todas, pueden ser explicadas por el test de desarrollo que hayan utilizado los examinadores, que difieren en su sensibilidad.

Por ejemplo, los 3 estudios que comparan exposición-epidural y no exposición usando la escala NBAS, encuentran algunas diferencias, especialmente en 2 de ellos, con respuesta motora más pobre en los niños expuestos a epidural.

Muchas de las diferencias tempranas pueden ser atribuidas al efecto directo de los fármacos, y por tanto también hablaríamos de una relación dosis-efecto, pero sólo un estudio ha conseguido objetivar esta relación.

Por otro lado hay 5 estudios comparando niños cuyas madres han recibido epidural con otras que han recibido opioides. Dos de ellos son EC que no han encontrado diferencias significativas a favor de ninguno de los grupos.

No obstante, los niños expuestos a epidural tienden a comportarse mejor en la orientación auditiva y habituación, mientras que los del grupo opioides tienden a tener mejor tono muscular.

Lactancia materna

No ha sido muy estudiado. Por un lado hay un estudio que concluía que las mujeres del grupo epidural tenían una menor probabilidad de continuar con la lactancia materna a

los 6 meses, pero que contenía múltiples fallos y factores de confusión que podían enturbiar la asociación.

En otro estudio se comparaba la epidural frente a los opiodes, concluyendo que ninguno de los grupos predecía una mayor dificultad para iniciar o mantener la lactancia en 6-8 semanas. No obstante, comparando el éxito de la lactancia materna en mujeres que reciben epidural con las que reciben opioides, no significa necesariamente que la analgesia del parto no tenga influencia en la lactancia materna, ya que ambos, opioides y epidural, pueden tener unos efectos similares sobre la lactancia. Se aplicó además sobre una población con una prevalencia del 93% de lactancia materna en 6-8 semanas que puede alterar los resultados.

RESULTADOS NEONATALES Y FIEBRE ASOCIADA A EPIDURAL

La epidural está asociada a un mayor índice de fiebre materna durante el parto.

Aunque no tiene porqué tener un significado infeccioso, sí puede traer consecuencias, ya que de hecho cuando se eleva la temperatura materna, también lo hace la fetal.

En primates, la hipotermia, en ausencia de infección, se asocia a: mayor hipoxia fetal, acidosis metabólica e hipotensión.

Otros estudios con animales han demostrado que un incremento de 1-2°C de la temperatura del cerebro, incrementa el riesgo de tener un accidente isquémico. En adultos con infarto, se admite que el aumento de la temperatura corporal se asocia a mayor severidad, tamaño y mortalidad del infarto.

Estas investigaciones sugieren que la fiebre materna intraparto puede ser perjudicial para el feto, incrementando el riesgo de daño cerebral independientemente de la infección. Además, la temperatura fetal puede ser superior 0,5-0,9% a la materna.

Por otro lado, ya que el 15% de las mujeres que reciben epidural tienen fiebre, los resultados adversos que ocurren solo en presencia de fiebre, se podrían encontrar más frecuentemente en estudios sobre los efectos de la anestesia epidural.

En lo que a este tema se refiere, es importante la labor desarrollada por E. Lieberman, que ha publicado entre otros artículos un estudio de cohortes en el que examina la asociación de la fiebre con el resultado neonatal.

Estudia cómo muchas de las fiebres intraparto no son infecciosas sino consecuencia de la epidural, asociando esta elevación de la temperatura con el resultado neonatal cuando los recién nacidos no desarrollaban infección (por lo tanto se excluyen a las mujeres con > 99,5°F-37,5°C al comienzo, diabetes mellitus, VHS genital o cuyos recién nacidos desarrollan infección, padecían ya una infección congénita o malformaciones graves).

Desarrollaron fiebre un 16% del grupo epidural, frente al 6% del grupo no expuesto. Esto es: el 98% de las mujeres con fiebre habían recibido epidural.

Aunque la fiebre no sea de origen infeccioso no quiere decir que no tenga implicaciones fetales, así:

- Los niños de madres que desarrollaron fiebre $>100,4^{\circ}\text{F}$ - 38°C tenían:
 - x3 de riesgo de tener Apgar <7 al 1º minuto (22,85 vs 8%, $p<0,001$) y
 - x10 de riesgo de estar hipotónicos postparto (4,8% vs 0,5%, $p<0,0001$).
- Comparando con las madres afebriles, los niños de madres febriles tenía:
 - x6 de requerir mascarilla de O_2 (8,2% vs 1,3%, $p<0,002$) y
 - x4 de requerir resucitación (11,5% vs 3%, $p<0,002$).

Por otro lado, la epidural libera citokinas durante el parto, entre ellas IL-6, que al igual que las citokinas liberadas durante la sepsis, podrían actuar como mediadores en la encefalopatía neonatal.

Dentro de este estudio, describieron también un *aumento del índice de convulsiones* entre niños cuyas madres tuvieron fiebre $>101^{\circ}\text{F}$ - $38,3^{\circ}\text{C}$ (3,3% vs 0,2% $p<0,015$). Pero estos resultados son preliminares dado el pequeño número de casos ($n=4$). Posiblemente la asociación referida sea debida a la exposición a una mayor temperatura, que puede ocurrir en presencia y ausencia de infección.

El mismo autor participó en un estudio de casos y controles, donde se intentaba relacionar la *fiebre con las convulsiones inexplicables*. Por tanto, se excluían de los casos los niños diagnosticados de infección o en los que se identificaba una causa de la convulsión. Por otra parte, las madres de esos niños que tuvieron convulsión, no tenían otros riesgos al inicio del parto y con la excepción de la convulsión, el resto de los efectos adversos neonatales eran transitorios.

La asociación fue OR 3,4 IC95% 1,03-10,9

Por otro lado, la convulsión supone el mejor predictor de daño neurológico tardío en la infancia. Anteriormente a este estudio se realizó otro que ya anotaba la relación de fiebre con convulsiones pero se basaban en la fiebre como marcador exclusivo de una infección.

No obstante, debido a que las manifestaciones de la fiebre son similares independientemente de si el agente es o no infeccioso, es posible que estas asociaciones reflejen los cambios fisiológicos propios de la fiebre independientemente de la infección.

EFFECTOS MATERNOS POSTPARTO

Hemorragia postparto y retención placentaria

Respecto a la hemorragia postparto hay 2 artículos:

- a. uno de ellos se realiza en 2 instituciones y curiosamente encuentra diferencias en una de ellas (15% epidural vs 3% no epidural RR: 5,6 IC95%: 4,7-6,6) y en la otra no (4% en ambos grupos).
- b. Otro estudio sobre 25.000 partos encuentra 2 veces más riesgo entre el grupo epidural (10% vs 5%; RR 1,9 IC95% 1,7 -2,1).

Estas diferencias se pueden explicar en parte porque las 2 instituciones en las que se encuentra una asociación epidural-hemorragia postparto tienen una baja prevalencia de epidurales (8 y 15%), mientras que la que no encuentra asociación tiene una mayor prevalencia (40%).

En cuanto a la retención de placenta, parece que hay una incidencia mucho mayor de epidurales entre los casos de retenciones placentarias (51% vs 32% RR2,2 IC95% 1,2-4,1).

Retención urinaria e incontinencia de estrés

Dos estudios encuentran una asociación entre la retención urinaria (1-2% de mujeres) y la anestesia epidural. La explicación, no obstante, no es clara, ya que la epidural podría ser responsable directa o indirectamente (por un parto más prolongado, más partos instrumentales).

BIBLIOGRAFÍA

1. Lieberman E et al. Unintended effects of Epidural Analgesia during Labor. A Systematic Review. Am J Obstet Gynecol 2002; 186(5 supl): 31-68.

Diagnóstico prenatal

MARCADORES ECOGRÁFICOS DE LAS ANEUPLOIDIAS FETALES

Amaia Oyarzabal

Cada mujer tiene un riesgo de que su feto tenga una anomalía cromosómica y es ese riesgo el que se pretende estimar mediante el diagnóstico prenatal. Se calcula que el porcentaje de anomalías cromosómicas es del 0,6% en nacidos vivos y el 6% en nacidos muertos. El diagnóstico prenatal implica la realización de técnicas invasivas como la amniocentesis, la biopsia de vellosidades coriales... que están asociados a un 1% de abortos. Por lo tanto, estas técnicas se reservan a embarazos que se consideran de alto riesgo para defectos cromosómicos. Los métodos de screening para detectar a las mujeres de riesgo son la edad materna, los hallazgos ecográficos y test bioquímicos serológicos, tanto en el 1^{er} trimestre como en el 2^o trimestre.

Para calcular el riesgo individual de anomalías cromosómicas, es necesario tener en cuenta el "riesgo de base" de la mujer (que depende de la edad materna, de la edad gestacional y de los antecedentes) y multiplicarlo por una serie de factores que dependen del resultado de los test de screening. Cada vez que se hace un test, se multiplica el riesgo de base, por el factor del test, para así calcular el nuevo riesgo. A esto se le llama "screening secuencial". El nivel de riesgo aceptado para la recomendación de procedimientos invasivos tras el cálculo del riesgo es de 1/250.

Las tasas de detección de los diferentes test de creening, para un 5% de falsos positivos, son:

- Edad materna: 30%
- Edad + test bioquímicos 1^o o 2^o trimestre: 65%
- Edad + translucencia nugal: 75-80%
- Edad + translucencia nugal + test bioquímico 1^{er} trimestre: 85-90%

La tasa de detección del screening ecográfico del 2^o trimestre no está definido todavía.

EDAD MATERNA Y GESTACIONAL

El riesgo de la mayoría de los defectos cromosómicos aumenta con la edad materna y como parte de los fetos con anomalías cromosómicas mueren intraútero, el riesgo disminuye con la edad gestacional. El porcentaje de síndrome Down que se mueren intraútero entre la 12ª y la 40ª semana es del 30%, y entre 16 y la 40 semana del 20%. En la trisomías 13 y 18, entre las 12ª y la 40ª semanas las muertes intraútero alcanzan el 80%.

Riesgo de Síndrome de Down y otras cromosomopatías.

Edad materna	T21	Otras cromos.
25	1/1500	
30	1/800	
35	1/300	1/110
36	1/175	1/90
37	1/145	1/80
38	1/125	1/70
39	1/90	1/50
40	1/80	1/45
43	1/30	1/20
45	1/20	1/15

MARCADORES BIOQUÍMICOS

Los marcadores bioquímicos que han demostrado ser efectivos son:

- En el 2º trimestre:

- alfa-proteína: AFP. producida por el saco vitelino, tracto gastrointestinal e hígado. ↓ en cromosomopatías.
- HCG: producida por la placenta. ↑ en cromosomopatías.
- Estriol no conjugado: uE₃ producido por el feto y la placenta.

Esto es lo que se ha conocido por el triple screening, pero últimamente el uE₃ se ha ido abandonando.

- En el 1º trimestre:

- HCG, fracción β libre. ↑ en cromosomopatías.
- Proteína placentaria asociada a la gestación: PAPP-A. ↓ en cromosomopatías.

- En la T18 y T13, la β-HCG y la PAPP-A están ↓.

MARCADORES ECOGRÁFICOS

a) Marcadores ecográficos Translucencia nuchal del 1^{er} trimestre

El gran marcador del primer trimestre es la translucencia nuchal (TN): es el único marcador del 1^{er} trimestre que ha demostrado ser útil en cribado poblacional ya que hay múltiples estudios que confirman el valor de la TN como predictor de aneuploidías fetales. La edad óptima para su cálculo suele ser las 11-14s., en un corte sagital y medio del embrión, cuando se encuentre en posición indiferente. La zona a medir es la estrictamente econegativa. Se considera patológico si es $\geq 3\text{mm}$. ó $> P95$ para cada CRL correspondiente.

Hay varios mecanismos fisiopatológicos implicados en el aumento de la TN:

- fallo cardíaco asociado a cardiopatía
- congestión venosa o compresión mediastínica
- alt. en la composición de la matriz extracelular
- desarrollo anómalo/retardado del sistema linfático
- fallo del drenaje linfático debido a ausencia o disminución de mov. fetales.
- anemia o hipoproteinemia del embrión
- infección congénita

D. Fergal recopiló los resultados de 30 estudios donde valora la TN en poblaciones no seleccionadas obteniendo una sensibilidad total de $S=77,3\%$ para un $5,9\%$ de FP, con una $LR+=13,1$ y $LR-=0,24$.

Parece que hay una relación directa entre el aumento de la TN y el riesgo de síndrome de Down, otras aneuploidías, malformaciones estructurales mayores o incluso con resultados neonatales adversos. Así, si tenemos una TN y cariotipo normal, la gestación debe de ser estrictamente controlada para descartar otras patologías asociadas como cardiopatías, hernia diafragmática, displasia esqueléticas...

Cada medida de TN tiene un factor de multiplicación, a $>TN$, $>$ factor de multiplicación y así mayor será el riesgo de T21.

Parece ser que los marcadores bioquímicos son independientes de la NT, así se pueden combinar los riesgos y aumentar la efectividad del screening. En el artículo 1, hacen una búsqueda en la literatura recopilando 7 estudios (85.412 pacientes) donde combinan ambos parámetros obteniendo una $S=82\%$ con un 5% de FP.

Recientemente se ha sugerido que la ausencia del hueso nasal en la eco del primer trimestre se asocia a un aumento de T21.

En un estudio realizado por Cicero et al, se estudió la presencia o ausencia del hueso nasal en el primer trimestre en 701 fetos con TN. Observando una ausencia del hueso en

- 73% de los T21
- 3% de fetos normales

Además, según diversos autores no hay asociación entre la TN y la ausencia de hueso nasal, por lo que se podrían combinar en un screening ecográfico.

El hueso nasal se debe visualizar en una eco con corte sagital medio, con un perfil fetal perfecto. La columna debe de estar abajo, con leve flexión del cuello. Se deben visualizar dos líneas ecogénicas en el perfil de la nariz fetal: la superficial es la piel nasal y la más profunda el hueso nasal. La línea que representa el hueso nasal debe de ser más ecolucente en el extremo distal.

El porcentaje de ausencia del hueso nasal con el aumento de la edad gestacional, con el aumento de la TN y es sustancialmente > en afrocaribeños que en Caucasianos. Así la likelihood ratio debe ajustarse a estos factores de confusión. Por ejemplo, la LR para T21 asociado a la ausencia del hueso nasal es del 25 para caucasianos, y del 5 para afrocaribeños.

Así, aunque hacen falta más estudios en la población general para determinar el éxito y la fiabilidad de las medidas del hueso nasal, los datos preliminares sugieren que el screening de las 11-14s. combinando los marcadores ecográficos (TN+hueso nasal) y los bioquímicos (BHCG+PAPP-A) obtiene una tasa de detección del 97% con 5% de FP o de un 92% con un 2% de FP.

El ductus venoso es un *shunt* que comunica la sangre oxigenada de la vena umbilical con la aurícula derecha. El flujo de sangre está caracterizado por una alta velocidad en la sístole ventricular (onda S) y diástole (onda D) y la presencia de flujo durante la contracción atrial (onda A). Estudios que examinan el flujo ductal en 11-14s. han detectado:

- | | |
|--------------------------------|-----------------------------|
| flujo atrial ausente o reverso | • 60-90% de fetos anormales |
| | • 5% fetos normales |

Así parece que tras realizar la medición de la TN, el estudio del ductus venoso puede ser útil a la hora de modificar el riesgo de aneuploidías, se podría usar para el % de FP y así tenerlo presente como método de screening secundario. Pero hay varios aspectos a tener en cuenta:

1) el ductus venoso en la 11-14s puede ser tan pequeño como 2 mm y resulta difícil obtener una onda de flujo de un vaso tan fino sin que haya contaminación de vasos cercanos.

2) no está suficientemente claro que la TN y el ductus venoso sean 2 marcadores completamente independientes. Si no son independientes, no sería estadísticamente válido el uso de uno de ellos para alterar el riesgo derivado del otro.

Basándonos en estos conceptos, se sugiere que el estudio del flujo venoso se limite a predecir el pronóstico de un feto cromosómicamente normal y con un aumento de la TN.

b) Marcadores ecográficos del 2º trimestre

En el primer trimestre la característica común de la mayoría de los defectos cromosómicos es el espesor de la TN. En embarazos de más semanas, cada cromosomopatía tiene su patrón de anomalías. Esto es lo que se pretende detectar en la eco de la 20s.: malformaciones y marcadores.

El marcador no es una malformación sino una variante de la normalidad que está asociado a una cromosomopatía. Son signos de alerta.

- Marcadores ecográficos de la T21:
 - Braquicefalia
 - Edema nuchal (>6mm)
 - Ventriculomegalia leve (10-15mm)
 - Hipoplasia hueso nasal (<2,5mm)
 - Cardiopatía (canal AV)
 - Foco intracardiaco
 - Atresia duodenal (imagen de doble burbuja)
 - Hiperecogenicidad intestinal
 - Pielectasia leve (>5mm)
 - Angulo ilíaco abierto (>80%)
 - Dedo en sandalia (separación del dedo gordo en forma de U, no en V)
 - Fémur/húmero corto
 - Clinodactilia (5º dedo sobre el 4º), asociado a hipoplasia de falange media del 5º dedo.

De todos estos, los principales marcadores cuya utilidad está ampliamente demostrada son:

1. Edema nuchal (se mide poniendo el calíper en parte externa de occipucio y el otro calíper en parte externa de piel). Patológico si =6mm entre 15-20s.
2. Huesos largos cortos, sobre todo el húmero.
3. Hiperrefringencia intestinal (ecogenicidad hueso), también está descrita en: fibrosis quística, CIR severo, muerte perinatal, infección por CMV y en sangrados endocavitarios.
4. Ectasia piélica, patológico si:
 - ≥5mm en 2º trimestre
 - ≥7mm en 3º trimestre.
5. Foco hiperecogénico intracardiaco, corresponde a calcificaciones de músculos papilares.

Cada marcador tiene su *likelihood ratio*, que es un factor de multiplicación que modifica el riesgo de aneuploidías que tiene la mujer previamente (en función de la edad, antecedentes y screening previos realizados (TN y bioq.).

Likelihood ratio=

Incidencia del marcador en T21

Incidencia del marcador en euploides

Aquí presentamos los LR de cada marcador tanto si son positivos como negativos.

	Trisomía 21 (%)	Normal (%)	LR Positiva (95% CI)	LR Negativa (95% CI)	Para marcador aislado
Pliegue nual	107/319 (33.5)	59/9331 (0.6)	53.05 (39.37-71.26)	0.67 (0.61-0.72)	9.8
Húmero corto	102/305 (33.4)	136/9254 (1.5)	22.76 (18.04-28.56)	0.68 (0.62-0.73)	4.1
Fémur corto	132/319 (41.4)	486/9331 (5.2)	7.94 (6.77-9.25)	0.62 (0.56-0.67)	1.6
Hidronefrosis	56/319 (17.6)	242/9331 (2.6)	6.77 (5.16-8.80)	0.85 (5.16-8.80)	1.0
Focus hiperecogénico	75/266 (28.2)	401/9119 (4.4)	6.41 (5.15-7.90)	0.75 (0.69-0.80)	1.1
Intestino hiperecogénico	39/293 (13.3)	58/9227 (0.6)	21.17 (14.34-31.06)	0.87 (0.83-0.91)	3.0
Defecto mayor	75/350 (21.4)	61/9384 (0.65)	32.96 (23.90-43.28)	0.79 (0.74-0.83)	5.2

LR, likelihood ratio.

"Incidence of major and minor defects or markers in the second-trimester scan in trisomy 21 and chromosomally normal fetuses in the combined data of two major series. From these data the positive and negative likelihood ratios (with 95% CIs) for each marker can be calculated".

Fuente: S. Cicero, C.Sacchini, G. Rembouskos and K.H. Nicolaides. Sonographic Markers of Fetal Aneuploidy-A Review. Placenta (2003) S88-S98.

Hay otra forma más sencilla:

	puntos	
edema nual	2	si ≥2: CARIOTIPO
fémur/húmero corto	1	
pielectasia	1	
foco intracardiaco	1	
hiperretrngencia intestinal	1	
malformación mayor	2	

Hipoplasia del hueso nasal en el 2º trimestre: definido como hueso nasal no visible o con una longitud <2,5mm.

En un estudio realizado sobre 1.046 embarazos únicos, se hizo la medición del hueso nasal justo antes de hacerse la amniocentesis en la 15-22s (17s como media), obteniendo los siguientes resultados:

- se observó hipoplasia o ausencia del h. nasal en:

- 21/34= 61,8% de los fetos T21
- 12/982= 1,2% de los fetos normales
- 1/30= 3,3% de fetos con otra cromosomopatía

0,5% caucasicanos
8,8% afrocaribeanos

LR para la T21 de la hipoplasia del hueso nasal es de LR=50,5, y especificándolo según razas:

- caucasianos: LR=132,1
- afrocaribeños: LR=8,5

Es prematuro hablar todavía sobre las tasas de detección mediante la combinación del hueso nasal junto a otros marcadores ecográficos. Sin embargo los hallazgos de este estudio sugieren que la hipoplasia del hueso nasal es el más sensible y específico marcador de T21 del 2º trimestre e indica que tendrá que ser incorporado inevitablemente al screening ecográfico de la T21.

- Marcadores ecográficos de la T18:

- | | |
|---|---------------------------|
| - Cráneo en fresa (hueso frontal puntiagudo y occipucio aplanado) | - Malformaciones renales |
| - Quiste de plexo coroideo | - Atresia esofágica |
| - Microrretrognatia | - Pie malposicionado |
| - Cardiopatía | - Mano en garra |
| - Hernia umbilical/onfalocele | - Arteria umbilical única |
| | - Quiste de cordón |

El marcador ecográfico por excelencia es la presencia de quiste del plexo coroideo. Se presenta en un 1-2% de fetos normales y en un 30% de T18. Con un quiste de plexo coroideo aislado el riesgo de tener una T18=1/374. Por eso ante la presencia de un quiste aislado, está justificado la realización de una eco exhaustiva para diagnóstico de otras alteraciones fetales, pero no el realizar de entrada un cariotipo.

- Marcadores ecográficos de la T13:

- | | |
|---------------------|--------------------------|
| - Holoprosencefalia | - Hipotelorismo |
| - Fisura palatina | - Polidactilia postaxial |

- Marcadores ecográficos del Síndrome de Turner:

- Higroma quístico
- Coartación aórtica

La presentación ecográfica por excelencia es el higroma quístico, que es la presencia de imágenes econegativas con septo central localizado en la nuca. Ante este marcador y un cariotipo normal, si es varón pensar en un Síndrome de Noonan.

c) Cálculo de riesgo específico para defectos cromosómicos

1) Ausencia de defectos: esto se asocia a una disminución del riesgo de base de la mujer. El LR para la T21, si no hay defectos o marcadores es de 0,30.

Así por ejemplo una mujer de 35 años con riesgo para la T21 de 1/250, si por la eco no tiene ningún defecto o marcador, su riesgo para la T21 se reducirá a 1/850 (que equivale al riesgo de una mujer de 27 años).

2) Presencia de defectos: el riesgo global de cromosomopatías aumenta con los defectos identificados, por eso cuando se detecta uno, hay que ir a descartar la presencia de otros marcadores asociados.

a) Defectos mayores:

Si la eco del 2º trimestre detecta una alteración mayor, está justificado la realización de un cariotipo. Aunque los defectos hallados sean letales o estén asociados a un severo *handicap*, el cariotipo fetal constituye una de las investigaciones a realizar para determinar su posible causa y así calcular su riesgo de recurrencia (holoprosencefalia, hidrocefalia, displasia renal multiquistica, hidrops severo...) o bien, en defectos que son potencialmente corregibles intraútero o postnatalmente, interesa también descartar anomalías cromosómicas (hendidura facial, hernia diafragmática, atresia esofágica, alteraciones cardíacas...). En los casos de espina bífida aislada, gastrosquisis u obstrucción de intestino delgado, no hay evidencia de aumento de riesgo de trisomías.

b) Defectos menores:

Los defectos menores son relativamente comunes y no están asociados a ningún *handicap* a menos que estén asociados a alteraciones cromosómicas. Por lo tanto, no está justificado la realización de cariotipo de forma rutinaria. El nivel de riesgo aceptado para la recomendación de procedimientos invasivos es 1/250 - 1/300. El riesgo estimado se debe calcular multiplicando el riesgo de base de la mujer (basado en la edad materna, edad gestacional, antecedentes, TN y/o *screening* bioq.) por el LR del defecto específico hallado.

* Ejemplo:

Mujer de 25años= riesgo de base: 1/1.000.

Eco de la 20s. se detecta foco intracardíaco, pero la TN y los otros marcadores son negativos. El LR combinado será:

$$1/1.000 \cdot (6,41 \cdot 0,67 \cdot 0,68 \cdot 0,62 \cdot 0,85 \cdot 0,87 \cdot 0,79) = 1/1.000 \cdot (1,1)$$

Así el riesgo permanece alrededor del 1/1.000 inicial.

Pero si se detecta un foco intracardíaco y una hidronefrosis, el riesgo combinado será:

$$1/1.000 \cdot (6,41 \cdot 6,77 \cdot 0,67 \cdot 0,68 \cdot 0,62 \cdot 0,87 \cdot 0,79) = 1/1.000 \cdot (8,42) = 1/119$$

En este caso el riesgo ha pasado de 1/1.000 a 1/119.

c) TN seguido de la eco del 2º trimestre:

No hay datos sobre la interrelación entre la eco del 2º trimestre y la TN de la 11-14s o los marcadores bioquímicos del 1º ó 2º trimestre. Pero se supone que deben ser independientes. Así en la estimación de riesgo con los marcadores ecográficos del 2º trimestre, es lógico el tener en cuenta los resultados de test de screening previos realizados.

Ejemplo: mujer de 39 años con un riesgo de base: 1/100, con una TN, β -HCG y PAPP-A de la 11-14s. negativo, con lo cual hay una reducción del riesgo a 1/1.000. En la eco de la 20s. se diagnostica un fémur corto (LR=1,6), el resto es normal. Así el nuevo riesgo estimado será 1/625.

Hay algunas excepciones en este proceso de *screening* secuencial que asume la independencia entre los diferentes resultados de *screening* hallados:

- 1/El hallazgo de un edema nuchal o de un defecto cardíaco en al eco de la 20s., no puede considerarse como independiente del *screening* de la TN de la 11-14s.
- 2/El intestino hiperecogénico (que puede ser debido a una hemorragia intraamniótica) y un fémur corto relativo (que puede ser debido a una insuf. placentaria) puede estar relacionado a marcadores bioquímicos, como β -HCG inhibina A y estriol, que son marcadores de insuficiencia placentaria y no pueden ser considerados de forma independiente en la estimación de riesgo de T21. Nos obligaría a pensar más que en cromosomopatías, en aumento de riesgo de preeclampsia o CIR.

* Screening de cromosomopatías en gestaciones múltiples:

El asesoramiento de riesgo prenatal para Síndrome Down en gestaciones múltiples ha sido bastante limitado hasta la aparición de la TN. El *screening* serológico no ha sido utilizado ampliamente debido a la discordancia entre gemelos y a la influencia de diferentes placentas. Parece que la distribución de la TN no difiere significativamente entre las gestaciones únicas y las múltiples. Aunque el porcentaje de FP parece ser mayor en gemelos monocoriónicos, ya que complicaciones que son exclusivas de los monocoriales, tales como la trasfusión feto-fetal, puede presentar un aumento de la medida de la TN. Aunque hacen falta más investigaciones para demostrar la eficacia de la TN en gestaciones múltiples, por lo menos nos sirve para mejorar los resultados de *screening* bioquímicos.

CONCLUSIÓN

Viendo la variedad de test de *screening* que hay hoy en día y aunque hace falta estudios comparativos, lo más racional parece la realización en la 11-14s, la combinación de edad materna, TN y β -HCG y PAPP-A. Además se puede examinar en el perfil fetal, la presencia o no del hueso nasal. Así se obtendría una tasa de detección del 95%, con un porcentaje de técnicas invasivas del 2%. Sería entonces irracional aplicar al 98% de gestaciones restantes, los test bioquímicos del 2º trimestre, para identificar el 60-70% de los T21 restantes. Desde que se oferta la ecografía de la 20s, para descartar defectos mayores, el diagnóstico de defectos mayores o menores (incluyendo la hipoplasia del hueso

nasal) permitiría la detección de más del 70% de las T21 restantes. Parece ser que sólo la ausencia del hueso nasal, el edema nuchal o la presencia de varios defectos ecográficos menores del 2º trimestre, tendrían suficiente LR como para modificar un riesgo de base bajo derivado del *screening* del 1^{er} trimestre.

Detection rate for trisomy 21 and false-positive rate of screening tests

Screening test	Detection Rate	False posit Rate
MA	30 (or 50)	5 (or 15)
MA + serum β -hCG and PAPP-A at 11-14 weeks	60	5
MA + fetal NT at 11-14 weeks	75 (or 70)	5 (or 2)
MA + fetal NT and NB at 11-14 weeks	90	5
MA + fetal NT and serum β -hCG and PAPP-A at 11-14 weeks	90 (or 80)	5 (or 2)
MA + fetal NT and NB and serum β -hCG and PAPP-A at 11-14 weeks	97 (or 95)	5 (or 2)
MA + serum biochemistry at 15-18 weeks	60-70	5
Ultrasound for fetal defects and markers at 16-23 weeks	75	10-15

β -hCG, beta-human chorionic gonadotropin; DR, detection rate; FPR, false-positive rate; MA, maternal age; NB, nasal bone; NT, nuchal translucency; PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein-A.

Fuente: Fergal D. Malone and Mary E. D'Alton. First-Trimester Sonographic Screening for Down Syndrome. *Obstetrics & Gynecology*, vol. 102, no.5, part1, November 2003 (1066-1077).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción, Tomo 1, (1.009-1.023). Paramericana 2002.
- 2- Cabero. Protocolos de Medicina Materno-fetal. 2001 Capt. 22-23.
- 3- S. Cicero, C. Sacchini, G. Rembouskos and K. H. Nicolaides. Sonographic Markers of Fetal Aneuploidy-A Review. *Placenta*; 2003: S88-S98.
- 4- Fergal D. Malone and Mary E. D'Alton. First-Trimester Sonographic Screening for Down Syndrome. *Obstetrics & Gynecology*, 2003; 102(5): 1066-1077.

- 5- S. Cicero, J.D. Sonek, D.S. McKenna, C.S. Croom, L. Johnsons and K.H. Nicolaides. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:15-18.
- 6- Pandya et al. Fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; S(1): 15-9

MÉTODOS DE SCREENING PARA ANEUPLOIDÍAS FETALES

Amaia Oyarzabal

Para el diagnóstico de aneuploidías fetales es necesario la obtención de células fetales que permitan el estudio de cariotipo fetal. Ésto se obtiene mediante procedimientos invasivos que tienen un coste y un riesgo considerable. Así, se acepta que estas pruebas invasivas se deban limitar a gestaciones con mayor riesgo de aneuploidías, seleccionadas mediante diversos criterios: edad materna, marcadores bioquímicos y ecográficos.

Hoy en día tenemos gran variedad de métodos de screening (todos incluyen la edad):

- Doble test: *screening* bioquímico del 2º trimestre (14-20s): α -fetoprot. + hCG (tanto libre como total)
- Triple test: *screening* bioquímico 2º trimestre: α -fetoprot. + hCG + μ E3
- Test cuádruple: *screening* 2º trimestre: α -fetoprot. + hCG + μ E3 + inhibina.
- Test combinado: *screening* bioquímico del 1º trimestre (10-13s): hCG + PAPP-A-TN
- Test integrado: *screening* 1º trimestre (TN + PAPP-A) + *screening* 2º trimestre: cuádruple test
- Test serológico integrado: *screening* bioquímico 1º trimestre: PAPP-A + *screening* bioquímico 2º trimestre: cuádruple

ACOG. First-Trimester Screening for fetal Aneuploidy. Comittee Opinión NO.296, July 2004. (American College of Obstetrician and Gynecologist)

El *screening* cromosómico del 1ºT ofrece ventajas potenciales frente el *screening* del 2º T. El *screening* del 1ºT, midiendo la TN, hCG libre y la PAPP-A, tiene una tasa de detección comparable al *screening* cuádruple del 2ºT (α -fetoprot. + hCG + μ E3 + inhibina).

Screening serológico del 2ºT: se ofrece comunmente para el *screening* de Síndrome Down, T18, defectos del tubo neural y otras malformaciones. Este método ofrece:

Para Síndrome de Down:

- En mujeres <35años, una tasa de detección del 60-75%, con un % de falsos positivos del 5%.
- En mujeres >35 años, una tasa de detección del 85-95%, con un % de FP del 25%.

Para los T18, la tasa de detección es del 70%, cuando el riesgo específico de las mujeres es mayor a 1 de cada 100.

Screening del 1º T: ofrece ventajas sustanciales con respecto al del 2º. Cuando el resultado es negativo, disminuye el nivel de ansiedad de la mujer en edad gestacional precoz. Si el resultado es positivo, permite la opción de la biopsia de vellosidades coriales o de una amniocentesis precoz del 2ºT, y si se diagnosticara una afectación fetal, aporta a la mujer mayor privacidad si es que decide terminar la gestación.

La tasa de detección de este *screening* es del 78,7% con un % de FP del 5% considerando como punto de corte de riesgo el 1/270.

* La translucencia nuchal sabemos que aumenta con la edad gestacional y que no podemos poner un punto de corte común para todas las edades. Se puede medir en múltiplos de la mediana y así usar para modificar el riesgo relativo a la edad para el Síndrome Down. Según la ACOG, la TN en ausencia de *screening* serológico, tiene baja especificidad y por eso no se recomienda como método de *screening* de cromosomopatías en embarazos únicos.

La TN positiva también se ha asociado a otras anomalías cromosómicas (T13, 45XO, triploidías), anomalías congénitas (sobre todo cardíacas) y otros defectos genéticos. La prevalencia de defectos cardíacos aumenta si va aumentando la medición del pliegue nuchal. Así, en gestaciones cromosómicamente normales y con aumento de la TN, se recomienda un estudio detallado del corazón fetal.

Estudio Suruss, Bjog junio 2004: (Serum Urine and Ultrasound Screening Study). N.J.Wald, C.Rodeck, A.K.Hackshaw, A.Rudnicka. SURUSS in perspective. BJOG. 2004; 111: 512-531.

Se trata de un estudio prospectivo realizado en el Reino Unido durante los años 1995-2002, con 47.053 gestantes con embarazos únicos, donde se incluyen 101 niños Down. Es el estudio más largo realizado sobre mujeres controladas desde el 1º trimestre de la gestación. Su objetivo es detectar los marcadores más discriminativos, más seguros y más efectivos para el diagnóstico de cromosomopatías, entre los diferentes métodos de *screening* que existen.

Método: a estas 47.053 mujeres se les ha realizado:

- En el 1º T (9-13s): Eco con TN y muestra de sangre y orina.
- En el 2ºT (14-22): muestra de sangre y orina.

En la sangre se analizó: - PAPP-A
 - β hCG libre
 - hCG total
 - μ E3

En la orina se analizó: - Ag trofoblástico
 - fragmento β -core
 - hCG total
 - hCG libre

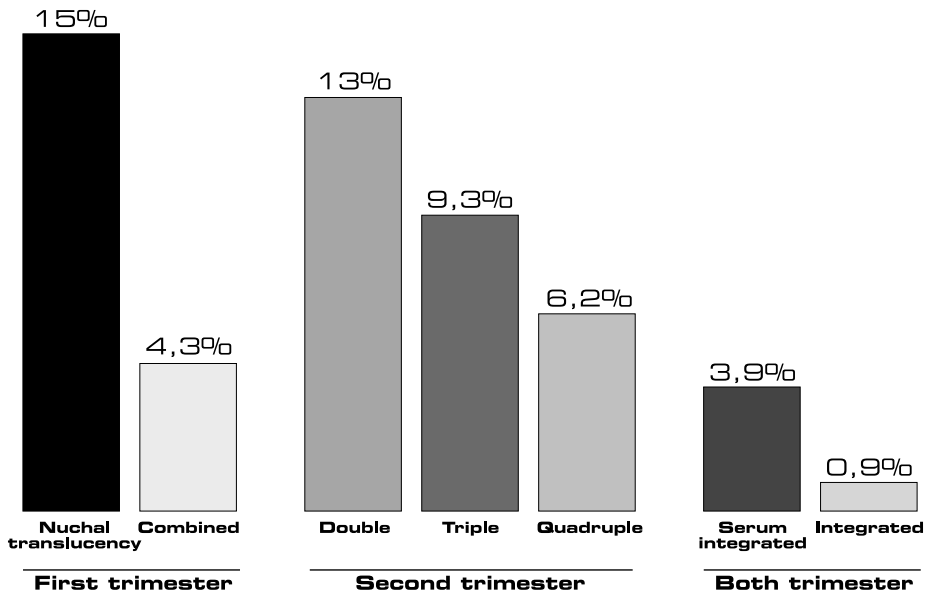
Todas las concentraciones se convirtieron en múltiplos de la mediana para la edad gestacional.

Resultados:

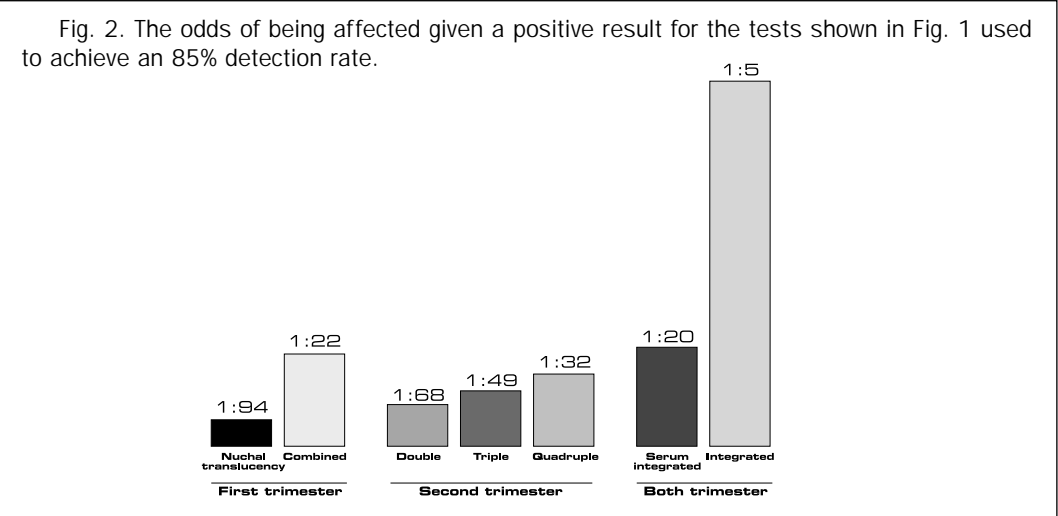
El test más efectivo fue el test integrado con una tasa de detección del 85% y un % de falsos positivos (FP) del 0,9%. Para una tasa de detección del 85%, la tasa de FP para los diferentes test es: (figura 1)

- Test integrado: 0,9%
- Test serológico integrado: 3,9%
- Test combinado: 4,3%
- Test cuádruple: 6,2%

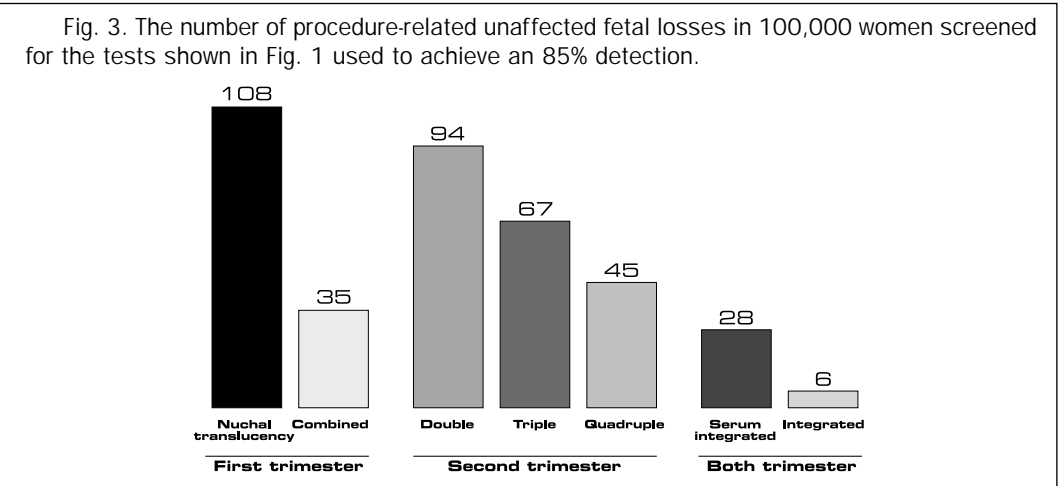
Fig. 1 False-positive rate for an 85% detection rate according to screening test in the first trimester with first trimester markers measured at 11 weeks and second trimester markers at 14-22 weeks.



La figura 2 presenta la probabilidad de tener un feto afecto, siendo positivo el resultado del test. Así se observa que con el test integrado, un embarazo afecto se podrá diagnosticar en una de cada 6 amniocentesis realizadas, en lugar de 1 de cada 50 como se da por ejemplo, en el triple test.



La figura 3 muestra el nº de pérdidas fetales (de fetos no afectados) secundarias a la realización de métodos invasivos, en 100.000 mujeres sometidas a estos test de screening (riesgo de pérdida fetal por amniocentesis se considera el 0,9%). El test integrado se presenta como el programa de screening más seguro con 6 pérdidas fetales en comparación a otros test como el combinado con 35, el triple con 67...



La medición de la TN, PAPP-A y β hCG libre, varía con la edad gestacional. Estos cambios afectarán a la estimación del riesgo de Síndrome Down. En la tabla 1 se muestran los FP que se obtienen para cada test en función de la semana gestacional en la que se realicen. Así se ve que hay cierto beneficio en adelantar el screening del 1^{er} T a la 10-11s.

Hay varios estudios que apoyan esta conclusión y así se puede decir que la mejor época para hacer el *screening* del 1^{er} T es entre 10-11s. Hay pocos datos en la literatura sobre la 10s. Por lo tanto y de momento, lo más correcto sería la realización del *screening* bioquímico del 1^{er} T y la medición de la TN, en la 11s de gestación.

Valorando el coste de las pruebas, los test con mayor coste-efectividad son el test integrado y el test serológico integrado. El test integrado, si sumamos lo que nos cuesta todas las mediciones que se hacen, resulta más caro, pero a la larga, al tener menos % de FP, se hacen menos amniocentesis y así sale más barato.

DISCUSIÓN

SURUSS aporta por primera vez datos sobre mujeres gestantes de los que podemos sacar conclusiones sobre diferentes métodos de *screening* tanto del 1^{er} o del 2^o trimestre, e incluso de ambos trimestres combinados. El SURUSS está diseñado de tal forma que se evita toda intervención secundaria al resultado del *screening* hasta que se obtiene el test bioquímico del 2^o T. Así se evita dos fuentes de sesgo que afectarán a la comparación de test del 1^{er} y del 2^o trimestre. En estudios previos, estos sesgos provocaban la sobreestimación de métodos de *screening* del 1^{er} T sobre los realizados en el 2^o T. Las fuentes de sesgo son:

- las muertes fetales espontáneas de los Down.
- muertes fetales espontáneas asociados a marcadores de *screening*, en los cuales también está aumentado el % de muertes fetales.

Para obtener estimaciones más exactas de los métodos de *screening*, este sesgo se podría evitar haciendo estudios observacionales completos, donde no se lleve a cabo ninguna intervención basándose en marcadores del *screening* y, además, llegando todos los embarazos a término. Pero esto no se puede hacer en la práctica porque no sería ético. La SURUSS intenta evitar este sesgo, realizando el *screening* del 2^o T, de forma precoz y no realizando ninguna intervención hasta entonces. Si se compara los resultados de este estudio con resultados de otros estudios que han estado sometidos a este sesgo, se aprecia que en otros estudios se ha estado sobreestimando los métodos de *screening* del 1^{er} T frente a los del 2^o.

La SURUSS confirma que la TN se puede realizar de forma satisfactoria en la práctica clínica rutinaria. La tasa de detección, junto con la edad materna, para un 5% de FP, es del 73%, datos similares a los obtenidos hasta ahora. Una observación de este estudio ha sido que el *screening* de la TN varía de semana a semana debido a la disminución de la desviación estándar asociada a las semanas gestacionales. Así, una vez reconocido que los MoM de la TN en el Síndrome Down declina con la edad gestacional, es evidente que es mejor la realización de la medición en la 10-11s, más que en el 12-13s. Así el riesgo de la mujer dependerá de cuándo se le realice la prueba en el 1^{er} T, siendo el periodo óptimo las 10-11s. Debido a los escasos datos de TN que tenemos sobre fetos afectados en la semana 10, el estudio apoya por ahora la medición en la 11 semanas completas.

Antes de aplicar los métodos de *screening*, hace falta seleccionar los puntos de corte de riesgo. (La tabla 3 muestra los diferentes puntos de corte para cada tipo de test). Una

vez que se elige un punto de corte, quedan establecidos la tasa de detección y de falsos positivos de cada test específico. Es también necesario reconocer que influye mucho la distribución por edad que tiene la población. En población de más edad, tanto la tasa de detección como los FP, van a ser mayores para el mismo punto de corte en comparación a una población más joven.

Table 3. Screening performance according to second trimester risk cutoff and screening test.

	Risk cutoff														
	1 in 100			1 in 150			1 in 200			1 in 250			1 in 300		
Screening test (all include maternal age)	DR (%)	FPR (%)	OAPR	DR (%)	FPR (%)	OAPR	DR (%)	FPR (%)	OAPR	DR (%)	FPR (%)	OAPR	DR (%)	FPR (%)	OAPR
Integrated ^a	87	1.2	1: 6	89	1.6	1:8	90	2.1	1:10	91	2.6	1:12	92	3.0	1:14
Serum Integrated ^a															
PAPP-A at 10 weeks*	82	1.8	1:10	85	2.6	1:14	87	3.3	1:17	88	4.0	1:20	89	4.6	1:23
PAPP-A at 11 weeks	79	2.0	1:11	82	2.9	1:16	85	3.8	1:20	86	4.6	1:23	87	5.3	1:27
Combined ^a	77	1.8	1:10	81	2.6	1:14	83	3.4	1:18	85	4.2	1:22	86	4.9	1:25
Quadruple	74	2.5	1:15	79	3.6	1:20	82	4.7	1:25	84	5.7	1:30	86	6.6	1:34
DR = detection rate FPR = false-positive rate OAPR = odds of being affected given a positive result. Freeβ-hCG, rather than total hCG measured in tests that use second trimester markers. ^a All with first trimester markers at 11 weeks except*.															

CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que basándose en la eficacia, seguridad y coste, *la mejor opción es el test integrado*, que se confirma con estimaciones previas a este estudio. *Si la medición de la TN no es posible, el test serológico integrado* sería el siguiente mejor método de screening. Para las mujeres que se presentan *por primera vez en el 2º T*, *la mejor opción sería el test cuádruple* (tabla 5).

Es evidente que hasta que no se disponga de test diagnósticos no invasivos, deberemos recurrir a la selección previa de las gestaciones de riesgo con las estrategias que muestren mayor eficacia y contribuyan en mayor medida a minimizar la realización de procedimientos diagnósticos invasivos innecesarios. Así, la SURUSS demuestra que en el diagnóstico prenatal del Síndrome Down, con el test integrado, es posible detectar 9 de cada 10 afectos, con una tasa de FP del 1-2%, bastante menos que en el pasado, mejorando así significativamente la seguridad de las mujeres, ya que disminuye el porcentaje de mujeres a las que se les ofrece pruebas invasivas como la amniocentesis.

Table 5. Efficacy and safety of the recommended screening tests (first trimester markers measured at 11 completed weeks).				
Test		Efficacy		Safety
		FPR (%) for an 85% DR	OAPR	No. of procedure-related fetal losses per 100,000
Offered routinely				
In general:	Integrated	0.9	1:5	6
If NT not available*	Serum Integrated	3.9 (2.7)	1:20 (1:14)	28 (19)
If first visit is in second trimester	Quadruple	6.2	1:32	45
Available but not offered routinely				
For women who request a first trimester test	Combined	4.3	1:22	35
FPR = false-positive rate		DR = detection rate.		
* Numbers in brackets related to PAPP-A measured at 10 weeks instead of 11.				

ASOCIACIÓN ENTRE LA PAPP-A DEL 1º T Y EMBARAZOS CON MAL RESULTADO (Obstetrical and gynecological survey, July 2004). Kwik, Michele; Morris, Jonathan. Association between first-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and adverse pregnancy outcome. Obstetrical and Gynecological survey. 2004; 59 (7): 495-496.

La proteína placentaria asociada a la gestación (PAPP-A), es una glicoproteína derivada del trofoblasto, que se une a la insulin-like growth factor-binding protein y aumenta así la acción de la insulin-like growth factor. Los niveles maternos de la PAPP-A son mayores en primíparas y en gestaciones múltiples, y se correlaciona de forma positiva, con el peso de la placenta.

Además de ser marcador de aneuploidías (PAPP-A en cromosomopatías), niveles bajos de PAPP-A pueden evidenciar un desarrollo o implantación placentaria anómala. Este estudio retrospectivo pretende determinar si los niveles de PAPP-A del 1^{er} T están asociados a CIR, partos prematuros o pretérminos.

Así, este artículo concluye diciendo que niveles bajos de PAPP-A en el 1^{er} T, están asociados a resultados fetales adversos, incluyendo muertes fetales intrauterinas y CIR, pero que no se asocia a partos pretérmino.

BIBLIOGRAFÍA

1. ACOG. First-Trimester Screening for fetal Aneuploidy. Comité Opinión NO.296, July 2004.
2. N.J.Wald, C.Rodeck, A.K.Hackshaw, A.Rudnicka. SURUSS in perspective. BJOG. 2004; 111: 512-531.
3. Kwik, Michele; Morris, Jonathan. Association between first-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and adverse pregnancy outcome. Obstetrical and Gynecological survey. 2004; 59 (7): 495-496.
4. A.Fortuny, M.T. Farré, A. Borrell, E. Casals. Cribado bioquímico y ecográfico de aneuploidía fetal en el segundo trimestre de la gestación. Prog Obstet Ginecol 2004; 47(6): 257-63.

DIAGNÓSTICO PRENATAL NO INVASIVO

Marina Navarro

Ainhua Salegi

INTRODUCCIÓN

Casi todos los planes y programas sanitarios de control del embarazo incluyen el estudio, con técnicas variadas, del diagnóstico prenatal.

Los métodos no invasivos actuales, como el cribado de los analíticos séricos o la ecografía para detectar aneuploidías, se acompañan de una elevada tasa de falsos positivos, del orden del 5%, a pesar de que se han descrito tasas de detección de Síndrome de Down de un 90%. Esto significa que se practican muchos procedimientos invasivos innecesarios, lo que no solo se asocia con una carga económica considerable, sino también con la pérdida de fetos viables.

Un problema adicional, es que en la actualidad no se dispone de ningún método no invasivo para detectar las enfermedades genéticas mendelianas fetales.

Estos factores han contribuido a avivar la búsqueda de alternativas no invasivas, de mayor sensibilidad, específicas, rápidas y poco agresivas, para poder aplicarlas de manera general.

La posibilidad tecnológica de poder aislar células fetales con contenido cromosómico y proteico adecuado para ser estudiado permite una información relevante. Este descubrimiento ha abierto una serie de alternativas de gran calado que no solo pueden ser aplicadas al diagnóstico prenatal de alteraciones genéticas y génicas, sino que pueden constituir la puerta de entrada a una información mucho más amplia. Por ejemplo, su relación con la preeclampsia, la eritroblastosis u otras enfermedades de base inmunitaria. O también la relación de las células fetales con el parto prematuro.

Además, la tecnología ha permitido descubrir material ADN fetal libre en sangre materna, lo que ha permitido conocer el sexo fetal, de particular interés en los casos de enfer-

medades ligadas al sexo. Una importante limitación de este método es que, actualmente, solo pueden detectarse con fiabilidad los loci heredados a partir del padre, ausentes del genoma materno.

Aislamiento de células fetales en la circulación materna

El uso de células fetales para el diagnóstico prenatal es un proceso largo y costoso, por el momento, con poca aplicabilidad en la práctica clínica. Esto es debido a que la proporción de células fetales en sangre materna es muy baja y los métodos de separación y amplificación de dicho material genético muy laboriosos.

Para solventar el problema de la escasez de células fetales en sangre materna fue preciso elegir una célula fetal diana adecuada.

Inicialmente se consideraron los trofoblastos derivados de la placenta, por ser de origen fetal. Presentan como inconveniente que la ausencia de anticuerpos específicos dificulta su enriquecimiento.

Los linfocitos fetales ofrecen la ventaja de que expresan antígenos de histocompatibilidad, heredados del padre, que pueden utilizarse para su aislamiento e identificación. Como inconveniente, posee la capacidad de persistir años y se corre el riesgo de obtener células de un embarazo previo. Estas células inmunes latentes podrían desempeñar un papel en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, como la esclerodermia, a la que después del parto las mujeres son especialmente propensas.

Los eritroblastos fetales (hematíes enucleados) se consideran actualmente las células más adecuadas. Presentan la siguientes ventajas:

- son abundantes en la circulación fetal precoz y raras en la del adulto.
- son de corta semivida (90 días).
- pueden identificarse por la expresión de proteínas, que son más abundantes en los eritroblastos fetales, como la hemoglobina fetal y embrionaria.

Debido a su escasez, ha sido necesario desarrollar estrategias de separación adecuadas para permitir su recuperación a partir de muestras de sangre materna y posterior amplificación.

Las dos técnicas de separación más utilizadas son la clasificación celular activada con fluorescencia (FACS) y la clasificación celular magnética (MACS). Ambas se basan en la separación de las células maternas y, posteriormente, la identificación de las células mediante un mecanismo de antígeno-anticuerpo. Por ello, la eficacia de estos métodos se basa en el tipo de Ac empleado.

En la FACS se utilizan Acs antiglobina gamma que se unen al núcleo del eritroblasto fetal.

En la MACS se utilizan Acs que se unen a la superficie celular, como anti-CD71 o anti-GPA. El antígeno CD-71 también está presente en otras células nucleadas fetales y células maternas, lo que supone una dificultad.

La técnicas de amplificación permitirían un análisis molecular más detallado y solucionarían el problema de la pérdida de alelos relacionado con el análisis de las células fetales aisladas. La mayoría de las tentativas de generar cultivos de células fetales no han resultado satisfactorias.

ADN fetal libre celular en sangre materna

La presencia de ADN fetal libre en sangre materna en una proporción importante (3,4-6,2% del total de ADN materno en plasma) y la posterior amplificación mediante PCR, abrió una nueva vertiente en el diagnóstico prenatal no invasivo.

Un inconveniente de esta técnica es que dado que el ADN materno libre también está presente en la circulación materna, sólo pueden examinarse los loci genéticos fetales heredados del padre y que no están presentes en el genoma materno, que son, por ejemplo, el cromosoma Y y el gen RhD en la mujer embarazada RhD.

Ha demostrado ser muy útil para determinar el sexo fetal en embarazos con riesgo de una enfermedad ligada al cromosoma X, el estado Rh D en embarazos con riesgo de enfermedad hemolítica del recién nacido y en enfermedades autosómicas recesivas o dominantes de herencia paterna.

Por otra parte se ha demostrado que los niveles de ADN fetal libre aumentan en los casos de ciertas aneuploidías fetales como la trisomía 21 y 13, en comparación con fetos varones sanos. Para la trisomía 18 no se observó un aumento similar.

Estos resultados sugieren que el análisis cuantitativo del ADN fetal libre en sangre materna sería útil en el cribado de las mismas.

Otro hallazgo que se documentó durante las investigaciones, es que el número de células fetales y las concentraciones de ADN fetal aumentan significativamente en la circulación de las mujeres embarazadas con preeclampsia. Se ha demostrado que estos incrementos tienen lugar precozmente en el embarazo (segundo trimestre) antes de manifestarse los primeros síntomas de la enfermedad. Esto revela que el análisis cuantitativo de estos dos parámetros posee un valor predictivo para determinar las embarazadas con riesgo de presentar preeclampsia. La validez de esta sugerencia tendrá que confirmarse en un estudio multicéntrico a gran escala.

Análisis del contenido cromosómico

Otro obstáculo técnico ha sido cómo analizar el contenido cromosómico de las escasas células fetales recuperadas de la circulación materna. Se ha solucionado con el método de la hibridación in situ fluorescente (FISH), en la que los cromosomas individuales en interfase se hacen visibles utilizando sondas de ADN específicas de cromosoma, marcadas de modo fluorescente, y con un microscopio fluorescente adecuado.

Estudio NIFTY

El National Institutes of Health (NIH) investigó la viabilidad de utilizar esta tecnología para la detección de aneuploidías fetales.

Iniciaron el estudio NIFTY (National Institutes of Health and Development Fetal Cell Isolation Study), un estudio clínico multicéntrico prospectivo cuyo objetivo fue determinar la eficacia relativa de estas tecnologías emergentes para la identificación de las aneuploidías fetales.

Cuadro de S y E relativa respecto a los métodos no invasivos actuales.

Los datos preliminares obtenidos a partir de un análisis intermedio indican que no pudieron detectarse aneuploidías fetales con una especificidad mayor que la observada con los métodos no invasivos actuales.

Los resultados globales del estudio, que incluyó casi 3.000 casos, determinan que los procedimientos de enriquecimiento MACS son considerablemente más eficaces que los FACS comparables.

Con la tecnología utilizada, rara vez se alcanzan sensibilidades superiores al 50%, lo que no es alentador por lo que respecta a la futura aplicación clínica.

En un estudio independiente se pudo demostrar que la especificidad de la determinación del sexo fetal podía aumentar hasta más del 95% si se detectaban dos o más células fetales masculinas. Esto se asoció con una pérdida de sensibilidad. Esto apoya la idea de que se requieren al menos 4-5 células independientes.

Este resultado implica que en el futuro será necesario mejorar la eficacia de la recuperación de células fetales y examinar opciones que faciliten la detección automatizada de estas células.

Conclusiones

El uso de células fetales para el diagnóstico prenatal es un proceso largo y costoso, con poca aplicabilidad por el momento en la práctica clínica.

La detección de ADN fetal libre tiene mayor aplicabilidad. Aunque se limita a la detección de secuencias genéticas paternas, puede ser útil en la detección de enfermedades ligadas al cromosoma X, Rh fetal en gestantes con riesgo de isoinmunización y enfermedades autosómicas dominantes o recesivas de herencia paterna.

Esta tecnología puede evitar la realización de test invasivos o de intervenciones innecesarias en parejas especialmente sensibilizadas.

En el futuro, la detección de ADN fetal libre en sangre materna podría ser un método de cribado para la detección de gestantes con riesgo de preeclampsia y otras complicaciones perinatales.

CASO CLÍNICO

Mujer de 39 años Rh negativa, con paridad G4P3:

- P1: feto sano Rh + (no se dispone de documentación de la administración del anti-D).
- P2: ictericia posparto (tratado con UVA)
- P3: muerte fetal intraútero a las 30 semanas (hidropesía fetal generalizada)
- P4: en esta gestación se observó que era portadora de títulos anti-D elevados, por lo que se hizo un estudio de heterocigosidad al padre y resultó ser heterocigoto (Dd).

Madre	dd	x	Dd	Padre
	Dd	dd	Dd	dd
	+	-	+	-

Las probabilidades de que este próximo hijo sufriera incompatibilidad Rh eran del 50%, y en este caso la enfermedad sería más grave y más precoz.

Posibilidades diagnósticas

Realizar titulaciones seriadas y en caso de ascender progresivamente, realizar amniocentesis (diagrama de Liley) y cordocentesis para conocer el grado de hemólisis y anemia fetal. En caso de afectación grave se podría realizar transfusiones de sangre intraútero.

Pruebas invasivas como la amniocentesis a partir de la semana 15 o biopsia corial en torno a la semana 11, para conocer el Rh fetal.

Prueba no invasiva de detección de DNA fetal libre en sangre materna.

Resultado

Se obtuvo una muestra de sangre materna en la semana 16.

La evolución de la gestación y los hallazgos ecográficos hasta ese momento eran normales.

Se analizaron el gen Rh y el cromosoma Y, con el resultado de un feto varón Rh +.

Durante el embarazo requirió transfusiones antes de dar a luz a un feto sano en la semana 37. Posteriormente recibió una exanguinotransfusión a través de catéter umbilical derecho. En la actualidad madre e hijo se encuentran bien.

Conclusión

Si en la semana 16 se hubiera comprobado que el feto era Rh -, no se hubiera requerido técnicas invasivas de control de la anemia fetal.

De esta manera se reducen los riesgos de pérdida fetal, disminuye el grado de ansiedad materno, y se produce un ahorro de recursos económicos.

Actualmente, esta técnica no invasiva sólo es aplicable para situaciones en las que se investiga un gen paterno no presente en la madre, como el caso de la incompatibilidad Rh, algunos procesos autosómicos dominantes, y las complejas situaciones heterocigotas.

Feto y recién nacido

CATCH 22- SÍNDROME DE DIGEORGE

Amaia Oyarzabal

El síndrome de DiGeorge se considera una neurocristopatía relacionada con el desarrollo anormal de los órganos originados a partir de las 3ª y 4ª bolsas faríngeas. Se caracteriza por:

- Hipoparatiroidismo con hipocalcemia.
- Aplasia o hipoplasia del timo con problemas en el sistema inmunológico.
- Defectos cardíacos conotruncales: la mayoría de las lesiones son obstructivas y afectan predominantemente a la cámara de salida del ventrículo izquierdo: interrupción del arco aórtico (el más frecuente), persistencia del truncus arterioso, tetralogía de Fallot, CIV, anillos vasculares...
- Labio leporino y/o paladar hendido.

El síndrome velo-cardio-facial o de Shprintzen presenta un solapamiento fenotípico importante con el DiGeorge: dismorfia craneofacial (retrognatia, fisura palatina, facies alargada, microcefalia, anomalías auriculares menores, faringe hipotónica), cardiopatía congénita, debilidad mental moderada y retraso en el aprendizaje.

ETIOLOGÍA

El 90% de los pacientes con las características de este síndrome, carecen de una pequeña parte del cromosoma 22 en la región q11. Esta región abarca cerca de 30 genes individuales y es responsable de defectos del desarrollo en estructuras específicas de todo el cuerpo. No se sabe por qué esta región del cr.22 es más propensa a ser eliminada, pero se trata de uno de los defectos cromosómicos más frecuentes en los RN, 1/3.000-4.000 RN vivos. La mayoría de los casos, son nuevos o esporádicos (en un 10% es hereditaria). Es un gen autosómico dominante, por lo que el portador tiene un 50% de probabilidades de transmitirlo a alguno de sus hijos.

El síndrome velo-cardio-facial también se asocia frecuentemente a la delección del 22q11 y, debido al solapamiento fenotípico que presentan, puede significar que ambas situaciones representan un espectro del mismo defecto genético.

En diciembre de 1999 se terminó la secuenciación del cr.22. Este cromosoma representa el 1,6-1,8% del total del ADN genómico. Es el 2º cromosoma más pequeño, pero presenta un mínimo de 545 genes y 134 pseudogenes, todos ellos en el brazo largo (22q). Se ha renunciado a estudiar el brazo corto porque no hay evidencia de que contenga genes codificadores de proteínas. Las alteraciones morfológicas y numéricas más importantes del cr22 son:

Cromosoma Filadelfia: resultado de la traslocación: 22[t99;22(q34;q11)] presente en las células leucémicas del 95% de los pacientes con leucemia granulocítica crónica.

Trisomía 22: cursa con deficiencia mental severa, alteración del lenguaje y fenotipo dismórfico característico.

S. DiGeorge y S. velo-cardio-facial: el 90% de los DiGeorge y el 75% de VCF, presentan *microdelecciones 22q11.2*. Ambas entidades fueron previamente denominadas *síndrome CATCH22*

Cardiac malformation

- Abnormal facies
- Thymic hypoplasia
- Cleft palate
- Hypocalcaemia

Otras regiones del cr22 se asocian a la susceptibilidad a la esquizofrenia, a la ataxia 10 espinocerebelosa, procesos malignos como el Cáncer de mama, sarcoma de Ewing...

Etiológicamente, además de la del 22q11.2, que puede surgir de novo o ser familiar, el 10% restante de los DiGeorge también se ha asociado con:

- Otras anomalías citogenéticas como la monosomía 10p13.
- Diabetes materna, que juega un papel importante en el desarrollo de malformaciones relacionadas con la 3ª y 4ª bolsas faríngeas.
- Alcohol y retinoides como teratogénicos.

CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME DIGEORGE:

Aquí se enumeran las características más comunes, aunque algunos niños no presentarán todas las características y la gravedad de las mismas variará de niño a niño:

- 69% anormalidades en el paladar
- 30% dificultades en la alimentación
- 80% defectos cardíacos conotruncales
- 40% pérdida de la audición
- 30% anomalías genitourinarias
- 60% hipocalcemia
- 40% microcefalia
- 40% retraso mental (mínimo o leve) CI=70-90
- 33% trastornos psiquiátricos (esquizofrenia, tras. bipolar)
- 2% disfunciones inmunológicas graves.

DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DIGEORGE

La presencia de cardiopatía congénita, en un RN con hipocalcemia persistentemente $<7\text{mg/dl}$ que no responde al tratamiento, es un fuerte indicio de Síndrome Digeorge. Pero la presentación más frecuentemente observada, suele ser una cardiopatía congénita importante en las primeras 48 horas de vida.

El diagnóstico prenatal se basa en la *ecografía del 2º trimestre*, con el fin de detectar la presencia de fisura palatina o cardiopatía. Y una vez que se tiene la sospecha, se confirma la presencia del catch 22 mediante *FISH*, a partir de amniocitos o vellosidades coriónicas, que constituye un método rápido y seguro, con resultados disponibles a partir de la 10-12s.

Si se detecta la delección en un niño, se ofrece a ambos padres la posibilidad de realizarse el FISH, para saber si ésta delección está presente en la familia.

BIBLIOGRAFÍA

- El Síndrome de DiGeorge, University of Virginia. Health System. (www.virginia.edu)
- A. Viera Macedo, L. Carvalho, A. Ricardo, M. A. Soares. Síndrome de DiGeorge. A propósito de un caso clínico. RELAN 1998;1:60-64.
- M. Bueno, J. M. Pérez-González y O. Bueno. El cromosoma humano 22. Canarias Pediátrica, 2000; 24: 17-22.

2. GINECOLOGÍA GENERAL

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS

Amaia Oyarzabal

* *Índice de Pearl* mide la eficacia de los diferentes métodos anticonceptivos: es el nº de embarazos no deseados por cada 100 mujeres al año que utilizan determinado método anticonceptivo, en ensayos clínicos y población seleccionada. Los fallos pueden ser debidos al método o a la usuaria. Los criterios de aceptación son:

- IP 0-2: método excelente
- IP 2-10: método aceptable
- IP >10: método rechazable

* *Índice de Pearl de métodos anticonceptivos. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción pp 1455.*

CLASIFICACIÓN DE LOS MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS

A. ANTICONCEPCIÓN HORMONAL

1. Estrógenos y progestágenos:
 - Monofásicos: 21 días con la misma dosis.
 - Bifásicos: 1ª fase con dosis de progesterona más bajas que en la 2ª fase.
 - Trifásicos: imitan el ciclo natural, 3 fases con aumento secuencial de la dosis de progesterona.
 - Secuenciales: 1ª fase estrógenos y 2ª fase estrógenos y progestágenos.
2. ACO con progesterona (minipíldora).
3. Anticonceptivos de progesterona inyectables de larga duración (depot):
inyección im. de medroxiprogesterona cada 12 semanas.

4. Implantes de progesterona (Implanón).
5. Parches anticonceptivos (Evra): parche de 4,5 cm. que libera 20 µgr de etinilestradiol y 150 µgr de norelgestromín.
6. Anillos vaginales (Nuvaring): anillo flexible, transparente que se introduce en vagina y libera 0,015 mgr. de EE y 0,120 mg. de etonogestrel.

B. MÉTODOS DE BARRERA

1. Preservativos masculinos.
2. Preservativos femeninos: vaina de poliuretano con 2 anillos en los extremos. El interno se adapta al fondo de saco vaginal posterior y el externo, queda abierta al exterior cubriendo parte de la zona perineal.
3. Esponjas o tampones: círculo de poliuretano, con cintas laterales que facilitan su extracción. Se coloca de forma semejante al tampón, humedeciéndola con agua y colocándola firmemente contra el cérvix.
4. Diafragma vaginal: casquete esférico de goma con borde flexible, de diferentes tamaños según la mujer. Se puede colocar 3-4 h. antes del coito y debe permanecer unas 6 h tras el coito antes de retirarlo. Se lava y se guarda.
5. Capuchón cervical: semejante al diafragma, capuchón de látex que se adapta al cérvix. Puede colocarse antes del coito y dejarlo hasta 24 h.
6. Espermicidas: las más empleadas: nonoxynol-9 y cloruro de benzalconio. Diferentes formas: cremas, óvulos, espumas, tabletas...

C. OTROS

1. DIU inerte.
2. DIU de cobre.
3. DIU liberador de progesterona (Mirena): DIU con reservorio de levonorgestrel que libera 20 µgr/día.

D. MÉTODOS NATURALES

1. Método del ritmo o de Ogino-Knaus (IP=18-27): abstinencia sexual durante los periodos de fertilidad fisiológica. Se estudian 6-12 ciclos naturales previos, consiste en restar 18 días al ciclo más corto y 11 al máximo, de manera que los números resultantes indican los días del ciclo en las cuales está comprendido el periodo fértil.
2. Método de la temperatura (IP=12-15): las fases térmicas se deben a la progesterona que aumenta la temperatura 0,5°C durante la fase lútea.

Normalmente se produce a las 48 h. de la ovulación. Considerando el tiempo medio de vida del ovocito, el periodo de seguridad se inicia a partir del 3ª día del ascenso térmico y finaliza cuando se produce la menstruación.

3. Método del Billing o del moco cervical (IP=18-25): Alrededor de la ovulación el volumen de moco aumenta y se torna transparente y filante. Dura 1 ó 2 días y es el signo que indica la ovulación. El coito se debe evitar al menos 3 días siguientes al último día del moco transparente y filante.
4. Medición de temperatura apoyada por ordenador (Ladycomp, Babycomp).
5. Tiras de medición de estradiol y LH.
6. Coitus interruptus.

E. MÉTODOS QUIRÚRGICOS

1. Esterilización femenina:
 - Laparoscopia: coagulación bipolar, aplicación de clips, anillos...
 - Laparotomía: técnica de Pomeroy la más usada.
 - Vaginal.
2. Vasectomía masculina: ligadura de los conductos deferentes, se realiza a nivel ambulatorio y con anestesia local.

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Los anticonceptivos combinados se definen por su composición de estrógenos y gestágenos, siendo común en todos el etinilestradiol (EE), y entre los gestágenos:

- derivados de la 17-hidroxiprogesterona: acetato de ciproterona: para casos de hirsutismo y virilización.
- derivados de la 19-nortestosterona: son los más usados, el orden de aparición fue: linestrenol y noretisterona; norgestrel y levonorgestrel; norgestimato, desogestrel y gestodeno.

Así se pueden diferenciar:

- ACO de 1ª generación: los que contienen 50 µgr. o más de EE.
- ACO de 2ª generación: los que contienen 30-35 µgr. de EE y levonorgestrel o norgestimato.
- ACO de 3ª generación: los que contienen 15-35 µgr. de EE y desogestrel o gestodeno.
- ACO de bajas dosis: los que contienen menos de 50 µgr. de EE.

La tendencia en los últimos años ha sido la de disminuir la dosis de estrógeno para disminuir los efectos secundarios, hasta llegar a unos límites más comerciales que clíni-

cos, ya que con dosis tan bajas no se reducen más los efectos secundarios y sí se consigue peor control del ciclo provocando pérdidas intermenstruales y amenorreas. Con los gestágenos se ha pasado del levonorgestrel, a gestágenos de 3ª generación (gestodeno y desogestrel) con acción menos androgénica. Sin embargo la alarma sobre el riesgo de trombosis venosa profunda en preparados con gestágenos de 3ª generación con muy baja dosis de EE han hecho replantearnos la idea de que el ACO ideal sería el que mantuviera la eficacia con la menor dosis posible.

Tipos de anticoncepción hormonal:

1. Combinación E+P:
 - ACO
 - Anillo vaginal
 - Parches
2. Anticonceptivos sólo con progestágenos:
 - Inyectables
 - Orales (minipíldora)
 - Implantes
 - DIU
3. Anticoncepción postcoital.

(Tabla 4 del Tratado de Obstetricia, Ginecología y Medicina de la Reproducción, pág: 1.457, completado con algunos anticonceptivos nuevos).

ANTICONCEPTIVOS CON COMBINACIÓN DE E+P

ANTICONCEPTIVOS ORALES:

Mecanismo de acción: actúan sobre el eje hipotálamo-hipófisis, inhibiendo la secreción de gonadotropinas y así la ovulación. El gestágeno inhibe fundamentalmente el pico de LH y el estrógeno, el pico de FSH. Además modifican la contractilidad uterina y secreción de la trompa, alteran la estructura endometrial y la composición del moco cervical y medio vaginal.

Efectos secundarios:

- Efectos cardiovasculares:

a. Tromboembolismo venoso

La relación entre los estrógenos y las trombosis venosa profunda (TVP) es un hecho conocido desde hace años, aceptándose que el riesgo estaba limitado a la mujer que tomaba ACO de alta dosis y que el riesgo desaparecía a los 3 meses de dejar el tratamiento. La controversia se inició en 1995 con la aparición de estudios observacionales que indicaban un aumento de TEP en el uso de ACO de 3ª generación. A partir de ahí se publicaron muchos artículos seña-

lando los factores distorsionantes y sesgos que se habían producido en los primeros estudios. Hay muchos estudios posteriores en los que no se hallaron diferencias significativas entre los ACO de 2ª y 3ª generación. Algunos autores sugieren que los ACO inducirían una resistencia adquirida a la proteína C activada, que podría explicar el aumento de riesgo de trombosis.

En la reciente Conferencia Europea de Consenso sobre hormonas sexuales y enfermedad cardiovascular (Mónaco 2002) se llegó a estas conclusiones:

- El riesgo cardiovascular aumenta con la edad.
- En los episodios de TVP puede identificarse un factor de riesgo en el 50% de los casos: historia familiar, obesidad, movilización y embarazo.
- El riesgo relativo de una mujer con ACO es 3-4,5 según la composición hormonal, siendo mayor dentro del primer año de uso.
- Los ACO siguen siendo un método seguro en mujeres sin factores de riesgo. No existen evidencias suficientes para realizar detección sistemática de factoras de coagulación antes de iniciar ACO (se recomienda anamnesis cuidadosa para detectar factores de riesgo de trombosis).

b. Trombosis arterial:

Parece que los ACO de 3ª generación tienen menor riesgo de enfermedad arterial: episodios cerebrales, IAM... pero no hay suficiente evidencia para confirmarlo. La mayoría de los estudios señalan la asociación con el tabaco y la importancia de los antecedentes familiares y la edad.

Conclusión: parece que los nuevos ACO con dosis de EE<50 µgr. y gestágenos de 2ª y 3ª generación, implican un riesgo pequeño de problemas cardiovasculares, excepto si se asocian a otros factores de riesgo como la obesidad, HT, tabaco, mayor de 35 años...

• Metabolismo hidrocarbonado

Los estudios coinciden en que los cambios observados en el metabolismo hidrocarbonado están dentro del rango de la normalidad. Respecto al uso de ACO en mujeres diabéticas, en el momento actual y con los preparados de baja dosis (<50 µgr. EE) existe evidencia científica que apoya la seguridad de su uso, especialmente en mujeres con control metabólico regular y fácil. En pacientes con daño vascular deben valorarse otros métodos anticonceptivos.

• ACO y cáncer

a. Cáncer de mama

Existen múltiples estudios, muchas veces contradictorios sobre la relación cáncer de mama y ACO, llegando a la conclusión de que sólo hay una relación limitada entre el uso de ACO y cáncer de mama. En 1987 la OMS inició un estudio reuniendo 53.297 casos (mujeres con cáncer de mama) y 100.239 mujeres sanas. Los resultados se publicaron en 1996, concluyendo que las mujeres usuarias actuales de ACO o las que han usado en los últimos 10 años, tienen

un discreto aumento de riesgo de padecer cáncer de mama, pero con menor riesgo de padecer enfermedad metastática.

Los datos indican que las mujeres jóvenes que inician la toma de ACO antes de los 20 años, tienen un RR más alto de cáncer de mama durante los años de tratamiento y en los 5 años posteriores a la interrupción. En este periodo, la incidencia de neo de mama es tan bajo, que el impacto sobre la cifra real es poco significativo. Pero no debe despreciarse el dato de que los cánceres son más localizados, efecto que persiste muchos años después de dejar la toma.

b. Cáncer de ovario y endometrio

El efecto protector de los ACO frente al cáncer de ovario y endometrio es uno de los mejor documentados y con un grado de evidencia científica mayor.

- El uso de ACO, por lo menos 12 meses, disminuye en un 50% el riesgo de cancer endometrial y este efecto aumenta con el tiempo de uso.
- La protección frente al cáncer de ovario es uno de los beneficios más importantes de los ACO. El riesgo de cáncer epitelial es un 40% menor en mujeres con ACO. El efecto aumenta con el tiempo de uso y continúa 10-15 años después de dejarlos. Este efecto protector resulta muy evidente en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama e incluso en portadoras de mutaciones BRCA1 o BRCA2.

Estos efectos se observan en los ACO monofásicos (no existen suficientes datos sobre los multifásicos ni los nuevos progestágenos).

c. Cáncer de cuello uterino

Durante años se han asociado los ACO con un aumento de riesgo de cáncer de cérvix, pero se vio que era debido a una mayor tasa de detección. Actualmente, hay evidencia de causa efecto entre VPH y cáncer de cérvix. El riesgo de cáncer de cérvix para mujeres positivas para el VPH, es 3 veces mayor en usuarias de ACO durante 5 o más años. Los ACO actúan como facilitadoras o promotoras en la carcinogénesis del cérvix inducida por el VPH.

ANILLOS VAGINALES

La mucosa vaginal tiene una gran capacidad de absorción y es un medio ideal para la administración de fármacos, especialmente los esteroides sexuales. Evita el paso hepático y permite usar dosis menores de hormona por la gran capacidad de absorción que presenta.

El anillo comercializado actualmente es de plástico flexible, hecho de evatane, libera diariamente 15 µgr. de EE y 120 µgr. de etonogestrel (metabolito activo del desogestrel). Cada anillo contiene 2,7 mg de EE y 11,7 mg de ENG.

PARCHES DE LIBERACIÓN TRANSDÉRMICA

Los parches liberan 38,4 µgr. de EE y 28,8 µgr/cm² de LNG diariamente. Obvia el plazo gástrico y se requiere menor cantidad hormonal para inhibir la ovulación.

ANTICONCEPTIVOS CON SÓLO GESTÁGENO

a. Inyectables

Hay varios, el más estudiado y usado es el inyectable de acetato de medroxigrogestrona. Se administra a dosis de 150 mg de AMP im. cada 3 meses. El efecto anticonceptivo dura 14 semanas y el margen de seguridad es de los más altos.

Indicado además de por elección personal, siempre que haya contraindicación del uso de estrógenos. Ideal para mujeres con antiepilépticos porque la progesterona aumenta el umbral de las convulsiones. Puede usarse en la lactancia ya que al no tener estrógenos no afectan a la secreción láctea. Problemas: sangrado irregular, mastalgia, aumento de peso, depresión...

b. Orales o minipíldora

Administración diaria de dosis bajas de gestágeno. El usado en España es: 75 µgr. de desogestrel. El mecanismo de acción consiste en una acción continuada sobre el endometrio, volviéndose involutiva y atrófica. El 40% de la mujeres ovulan. El cumplimiento es muy importante porque sólo tiene un margen de seguridad de 3 h. Otro problema es el sangrado irregular que provoca. Indicación principal: lactancia materna.

c. Implantes o métodos de liberación lenta y prolongada

- Sistema Norplant (países subdesarrollados): 2 varillas ROD que contienen 75 mgr. de levonorgestrel cada varilla.

- Sistema monovarilla: Implanón: implante de 4 cm. que contiene 60 mgr. de etonogestrel (metabolito activo del desogestrel). Libera aproximadamente 60 µgr. de etonogestrel diarios. Destaca su seguridad y eficacia. Puede usarse en la lactancia.

Principal desventaja: patrón de sangrado, especialmente el primer año.

ANTICONCEPCIÓN INTRAUTERINA

Mecanismo de acción: los DIU de cobre, ejercen su acción mediante la afectación del endometrio, del moco cervical y de la motilidad tubárica y previniendo la fecundación mediante la alteración de la motilidad y supervivencia espermáticas.

Todos los tipos de DIU (inertes, con cobre, con levonorgestrel) inducen una reacción de cuerpo extraño en el endometrio.

Los DIU con levonorgestrel además producen atrofia endometrial, alteración del moco cervical y de la actividad ovárica.

Indicaciones:

- Anticoncepción.
- Tratamiento y prevención del síndrome de Asherman (tras legrados puerperales...)
- Intercepción postcoital: efectivo en las primeras 120 h (5 días).
- Tratamiento de las menometrorragias: DIU con levonorgestrel. Opción terapéutica en mujeres perimenopáusicas con clínica de menometrorragias. A los 3 meses de la inserción, la reducción del sangrado es del 80%.
- Terapia hormonal sustitutiva: alternativa a la administración oral de progestágenos.

Contraindicaciones:

- Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP): la EIP activa es contraindicación absoluta para la inserción de DIU. El antecedente de EIP en ausencia de gérmenes patógenos en tracto genital, no lo contraindica.
- Nuliparidad: contraindicación relativa debido al aumento de efectos secundarios: dolor, sangrado...

Efectos secundarios:

Durante la inserción: dolor, síndrome vagal (al atravesar OCI), laceración cervical o perforación uterina, infección...

Durante la permanencia: dolor y sangrado uterino anormal, expulsión...

ANTICONCEPCIÓN POSTCOITAL

Hay diferentes variaciones:

a) Estroprogestágenos: pauta Yuzpe

Administración de 2 dosis de esteroides en un intervalo de 12 h. (cada dosis: 100 µgr. de EE y 0,5 mg. de levonorgestrel) dentro de los 72 h postcoito. En España no hay ningún preparado comercializado (sí en EEUU). Aquí se recurre a ACO combinados como la Neogynona u Ovoplex, que con 4 grageas del blister de 21, se hace el tratamiento.

Efectos secundarios: náuseas, vómitos, tensión mamaria...

b) Progestágenos

Dos dosis de levonorgestrel de 0,75 mg. con intervalo de 12 h, dentro de las 72 h postcoito. Resulta más efectivo que el método Yuzpe y con menos efectos secundarios. Es el tratamiento de elección.

Los últimos estudios publicados sugieren la pauta en dosis única: 1,5 mg. de LNG, que ofrece una eficacia y seguridad similar a la pauta standard. Efectos secundarios: náuseas, vómitos, tensión mamaria, alteración del ciclo menstrual (adelanta o retrasa 3-7 días). Importante destacar la disminución de la eficacia a medida que pasan las horas. Los últimos estudios ponen de manifiesto la eficacia de la anticoncepción postcoital hasta 120 h. tras el coito.

c) DIU

Se puede utilizar hasta 120 h tras el coito. Se recomienda utilizar DIU de cobre de alta carga.

d) Mifepristona (RU486)

Esteroides sintéticos, antagonistas de la progesterona. Se ha visto que dosis bajas de mifepristona (50 mg. y 10 mg.) es eficaz y menos nociva que la pauta Yuzpe como anticoncepción postcoital. En España sólo se usa en medios hospitalarios con la indicación concreta de IVE menores de 49 días de gestación. No se puede usar como anticoncepción postcoital.

BIBLIOGRAFÍA

- Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Panamericana 2002. Tomo 2 (1453-1503).
- Ciencia Ginecológica, monográfico: Avances en contracepción. Editorial Alpe. 2004.

INCONTINENCIA DE ORINA EN LA MUJER

TVT vs TOT

Amaia Oyarzabal

La incontinencia de orina es la pérdida involuntaria de orina objetivamente demostrable que origina un problema social o higiénico.

Se han identificado varios factores de riesgo: la edad (el más frecuentemente asociado, máxima incidencia: 50-60); factores obstétrico-ginecológicos (embarazo y parto, prolapso de órganos pélvicos e histerectomía); enfermedades generales (tratamiento con diuréticos, demencia, Parkinson, ACVA, esclerosis múltiple...) o factores de carácter laboral (grandes esfuerzos físicos, deportes de impacto...).

Los tipos de incontinencia de orina (IU) más frecuentes en la mujer son:

- IU de esfuerzo (IUE): es la pérdida involuntaria de orina asociada a un esfuerzo físico que provoca un aumento de la presión abdominal (toser, reír, correr o incluso andar). Se produce cuando la presión intravesical supera la presión uretral, y esto puede ser debido a:
 - Hipermovilidad uretral, cuando fallan los mecanismos de sujeción de la uretra.
 - Disfunción uretral intrínseca, cuando el defecto se localiza en las paredes de la uretra.
- IU de urgencia (IUU): es la pérdida involuntaria de orina asociada a un fuerte deseo de orinar que se denomina "urgencia". Es debida a una contractilidad aumentada de la vejiga, contracciones involuntarias del músculo detrusor de la vejiga, causadas por una enfermedad neurológica o sin causa detectable.
- IU mixta: es la asociación de ambas.
- IU continua: es la pérdida de orina debida a fístulas.
- Enuresis nocturna.

DIAGNÓSTICO DE INCONTINENCIA

El proceso del diagnóstico y tratamiento de la IU puede estratificarse en 4 niveles:

- **NIVEL 1:** corresponde a la detección de la IU. Es el primer objetivo dado el bajo porcentaje de diagnósticos que se hacen. Se reduce a preguntar a las pacientes si tienen escapes involuntarios de orina o algún tipo de problema con la vejiga. De existir, si afecta a su vida diaria o le preocupa.
- **NIVEL 2:** se centra en la evaluación inicial. Identificar a las pacientes con posibles factores reversibles y a aquellas que requieren una evaluación especializada inmediata. Para ello disponemos de:
 - * Historia clínica: permite detectar factores desencadenantes (fármacos, disminución de movilidad...) o hábitos predisponentes (ingesta excesiva de líquidos...), o comprobar si existe una enfermedad asociada...
 - * Análisis de orina: nos descartar una infección de orina (importante tratarla antes de iniciar estudio) y la hematuria que se debe considerar signo de enfermedad orgánica y es criterio para derivar a urología.
- **NIVEL 3:** se persigue determinar el tipo clínico de IU e identificar a las pacientes que pueden recibir tratamiento conservador. En la mayoría de las mujeres se tratará de hacer un diagnóstico diferencial entre la IUE, IUU o la mixta. Para ello disponemos:
 - * Cuestionario de síntomas: el objetivo del cuestionario es conocer los síntomas urinarios y también evaluar la gravedad de la incontinencia. El único cuestionario de calidad de vida específico para mujeres con IU validado en España es el King's Health Questionnaire, que es un cuestionario de síntomas y de calidad de vida. Actualmente está en proceso de validación en España el International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF), específico para personas con IU, que por su brevedad y sencillez será de gran utilidad.

El síntoma fundamental de la IUE es la pérdida involuntaria de orina al realizar cualquier actividad física que suponga un aumento de P abdominal. Para el diagnóstico clínico de la IUU, lo fundamental es la urgencia, y luego el aumento de la frecuencia miccional que aparece a menudo asociada. Aparte de los síntomas urinarios de incontinencia, hay que preguntar si existen síntomas orientativos de disfunción del vaciado vesical, de prolapso genital o de dolor (esto último es motivo de derivación al especialista una vez descartada la infección urinaria o vaginal). También es importante descartar que haya incontinencia anal asociada.

 - * Diario miccional: es el registro en una hoja de todos los acontecimientos relacionados con la micción y síntomas urinarios durante un periodo de tiempo determinado: número de micciones, episodios de urgencia e incontinencia y su gravedad, datos de ingesta de líquidos, número y tipo de compresas...
 - * Exploración física: se basará en la exploración general sola o asociada a una exploración pélvica.

- * Control del residuo postmiccional: está especialmente indicado en mujeres con síntomas de disfunción del vaciado vesical. La medida exacta de la cantidad de orina residual se puede medir por sondaje o por ecografía. Se considera normal un volumen residual <50ml y anormal >100-200 ml de manera repetida.
 - NIVEL 4: corresponde a la atención en consulta especializada de enfermedades del suelo pélvico. Se basa sobre todo en:
 - * Estudios urodinámicos: es la única exploración que permite establecer el tipo exacto de incontinencia que presenta el paciente, definiendo si se trata de una IU por hiperactividad del detrusor, por incompetencia esfinteriana o por ambos mecanismos. Se recomienda su realización antes de aplicar cualquier tratamiento invasivo en pacientes con fracaso del tratamiento aplicado, en pacientes con enfermedades neurológicas y en mujeres con clínica confusa y compleja.
- Estudia la actividad funcional de la vía urinaria inferior durante las fases del ciclo miccional, de llenado y vaciado, incluyendo la medición de la presión, flujo y volumen. Para que los resultados tengan validez diagnóstica es preciso que se reproduzcan los síntomas referidos por la mujer durante la exploración. Si esto no ocurre, los datos de la urodinamia no son del todo fiables. Las técnicas urodinámicas más importantes son: flujometría, cistomanometría, estudio de presión-flujo, perfil uretral, EMG de esfínter externo, estudios videourodinámicos y la urodinámica ambulatoria.
- * Otras pruebas de imagen: Rx simple, urografía, ecografía, TAC y RM...

VALOR Y LÍMITES DEL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA IU

Existe evidencia suficiente para poder afirmar que la evaluación básica mediante el análisis de los síntomas, la exploración física y el diario miccional permite orientar el diagnóstico del tipo de IU en un número considerable de mujeres. Y se admite que la indicación del tratamiento conservador puede establecerse partiendo de esa evaluación clínica. Asimismo se admite que el diagnóstico clínico tiene sus limitaciones y que es necesario establecer unos criterios de derivación a unidades especializadas.

Indicación para evaluación especializada de IU:

1) Aspectos detectados en la historia clínica:

- Antecedente de tratamiento quirúrgico de la IU.
- Antecedente de cirugía o radioterapia pélvica.
- Incontinencia asociada a infecciones urinarias de repetición.
- Incontinencia asociada a enfermedades que pueden estar asociadas a la IU (neurológicas, urológicas o ginecológicas).
- Incontinencia asociada a síntomas de disfunción del vaciado vesical o dolor.
- Síntomas de urgencia, frecuencia e IUU de origen repentino.

2) Aspectos detectados en el análisis de orina:

- Hematuria sin infección de orina.
- Proteinuria significativa y persistente.

3) Aspectos detectados en la exploración física:

- Prolapso genital sintomático.
- Exploración neurológica anormal.
- Residuo posmiccional patológico.

4) Fallo del tratamiento conservador inicial de acuerdo con el diagnóstico clínico realizado.

TRATAMIENTO CONSERVADOR DE LA IU

a. Tratamiento farmacológico

1) IUE:

El fármaco ideal debería actuar sobre el esfínter uretral aumentando la presión de cierre, para evitar así que la presión intravesical supere a la intrauretral durante la actividad física. Para conseguir una contracción del esfínter uretral se debe producir un estímulo sobre sus receptores alfaadrenérgicos, una inhibición de los betadrenérgicos o bien una acción directa sobre la mucosa uretral.

Hay varios fármacos probados como los alfaadrenérgicos (efedrina, pseudoefedrina, fenilporpanolamina) y los estrógenos, pero no han demostrado eficacia en estudios con humanos. El fármaco actualmente en investigación, en fase II, es la duloxetina, inhibidor de la recaptación de la serotonina y noradrenalina, que ha demostrado una reducción de los episodios de incontinencia de hasta el 65%. Aun así, actualmente las posibilidades terapéuticas disponibles para la IUE son la rehabilitación del suelo pélvico y la cirugía.

2) IUU:

El síndrome clásico que lo define es la urgencia-frecuencia y el tratamiento clásico es farmacológico ayudado con un entrenamiento o reeducación vesical. La contracción del músculo detrusor se puede inhibir con varios tipos de fármacos: anticolinérgicos, antagonistas del Ca... Los más importantes por su eficacia y frecuencia de uso son:

- Oxibutinina: Ditropan®, Dresplan®: actúa como anticolinérgico bloqueando los receptores muscarínicos, y así inhibiendo la contracción del detrusor.

- Indicaciones: IUU e IU mixta.
- Contraindicaciones: glaucoma de ángulo cerrado, bronquitis crónica, cistitis y atonía intestinal.
- Efectos secundarios: se observan en el 56% sequedad de boca, visión borrosa, taquicardia y estreñimiento...

Los comprimidos son de 5 mg. Se recomienda comenzar con la dosis mínima (2,5 mg/12 h) e ir aumentando según la eficacia y tolerabilidad. Dosis habitual: 5 mg/8 h.

- **Cloruro de trospio:** Uraplex®: eficacia comparable con la oxibutinina.
 - Efectos secundarios en el 54% son de menor intensidad lo que favorece el cumplimiento.
 - Dosis recomendada: 20 mg/12 h.
- **Imipramina:** Tofranil®, Palmoato®: indicado en la IUU y también en la IU relacionada con el orgasmo, en la enuresis nocturna y en la IUE.
- **Tolterodina:** Urotrol®, Detrusitol®: anticolinérgico de más reciente aparición, que presenta mayor selectividad sobre la vejiga. Ha demostrado igual eficacia que la oxibutinina pero raras veces produce sus efectos secundarios, disminuyendo así la tasa de abandonos.

Posología ideal: 2 mg/12 h, aunque puede reducirse a 1 mg/12 h.

Existe evidencia de nivel 1 que demuestra que el tratamiento de las mujeres con IUU con anticolinérgicos, es eficaz y seguro, consiguiendo una tasa de curación o mejoría de los síntomas del 50-60%.

La reeducación vesical acompañante tiene por objeto la educación de los hábitos miccionales de la paciente para recuperar el control perdido (micciones programadas).

b. Tratamiento rehabilitador

Objetivo: fortalecer la musculatura del suelo pélvico.

1) Ejercicios de Kegel:

Requiere la realización de ejercicios repetitivos y activos.

Principal indicación: IUE. Ventaja: no requiere instrumental alguno. Inconvenientes: dificultad a la hora de identificar la musculatura que se debe contraer y necesidad de personal cualificado.

Adecuada para mujeres motivadas con IUE grado leve o moderada, sin antecedentes de cirugía ni enfermedad concomitante.

2) Conos vaginales:

Dispositivos en forma de cono, de peso progresivo, que se introducen en vagina y que intentan estimular una contracción pasiva de la musculatura del elevador del ano para evitar su expulsión.

Principal indicación: IUE. Los resultados son poco esperanzadores.

3) Biofeedback:

Precio del utillaje muy elevado. Eficaz en la IUE.

CONCLUSIÓN

IUU tolteridona (1 comp./12 h).

Si fracasa: electroestimulación a baja frecuencia

IUE (leve o moderada) rehabilitación del suelo pélvico

El éxito radica en el cumplimiento.

Si fracasa: cirugía.

c. Tratamiento quirúrgico de la IU

La cirugía ha sido considerada el tratamiento principal de la IUE, así están descritas más de 200 técnicas quirúrgicas. Será aconsejable la cirugía a pacientes con IUE grave o que no han respondido al tratamiento conservador (la reeducación de los músculos del suelo pélvico, tiene una duración de entre 3-6 meses, tras lo cual se debe evaluar el resultado). Es obligada una valoración apropiada del defecto anatómico ya que nos ayudará a escoger la técnica quirúrgica más adecuada para cada paciente.

El objetivo de la cirugía es posicionar el cuello vesical y la uretra en una situación intra-abdominal.

La colposuspensión de Burch por laparotomía o por vía endoscópica, se ha considerado la técnica de elección para pacientes con hipermotilidad uretral, con resultados >80%. Es una colposuspensión de la fascia endopélvica, aproximadamente a 2 cm del trayecto uretral, al ligamento de Cooper, bilateralmente.

En los últimos años se han descrito varias técnicas quirúrgicas que utilizando materiales protésicos han revolucionado este tratamiento. Aunque los resultados son equiparables a la técnica de Burch, presentan una mejora sustancial en cuanto a la facilidad de la técnica así como a su menor morbilidad. Así se introdujo la técnica de la TVT: *tension free vaginal tape* en 1996.

- Steps in the TVT procedure

“To perform a TVT procedure, which may be done under local anesthesia with conscious sedation, make two 5-mm incisions suprapubically and a 2-cm vaginal incision under the mid-portion of the urethra. After minimal lateral dissection, insert the TVT needle paraurethrally and perforate the endopelvic fascia. Next, bring the needle into the retropubic space (maintaining contact with the posterior surface of the pubic bone), and then bring it up through the ipsilateral suprapubic incision. After performing cystoscopy to rule out inadvertent bladder perforation, repeat the procedure on the contralateral side. You then position the sling under the urethra and can adjust it while the patient coughs with a full bladder (Figure 1, bottom). Once the sling is correctly positioned, remove the plastic sheaths covering the sling, trim the sling arms just beneath the abdominal incisions, and close the vaginal incision. With the introduction of TVT-abdominal guides, the surgeon has the option of passing needles with a "top-down" or "abdominal" approach. After passage to the vaginal incisions, the sling is attached to the abdominal guides and brought up through the suprapubic sites. The remainder of the procedure is identical to the original TVT technique”.

Fuente: n° 4 de la bibliografía. De Tayrac, Renaud MD; Deffieux, Xavier MD; Droupy, Stephane. A prospective randomised trial comparing tension-free vaginal tape and transobturator suburethral tape for surgical treatment of stress urinary incontinence. American Journal of Obstetrics & Gynecology, March 2004, vol 190(3) P. 602-608.

Al inicio de 2003 ya se habían hecho más de 500.000 TVT a nivel mundial, y todos los estudios realizados demostraban que era una técnica segura, efectiva y duradera. El estudio, con seguimiento de 7 años, presenta una tasa de curación del 81,3% con una mejoría adicional del 16,3%.

La frecuencia de complicaciones era muy baja. De 500.000 pacientes se observó:

- 28 perforaciones intestinales (0,006%)
- 55 lesiones vesicales (0,009%)
- 93 retenciones urinarias
- 60 "exposiciones" vaginales de la banda
- 20 erosiones uretrales
- 20 hematomas
- 4 lesiones neurológicas

Hoy en día hay gran variedad de bandas pubovaginales (de polipropileno, de submucosa de intestino delgado porcino...), diferenciándose sobre todo, en las características físicas de la banda, en la dirección de la aguja y en el trayecto anatómico que sigue la banda. En un estudio comparativo que se ha hecho, la mayor tasa de curación presenta la banda de propileno, es decir, la llamada TVT.

Recientemente se ha introducido una nueva técnica, la TOT, la técnica transobturador, como alternativa a las bandas con punto de fijación suprapúbica.

- Steps in the TOT procedure

"Three transobturator slings are currently available in the US. The ObTape (Mentor, Santa Barbara, Calif.) is made from pressed polypropylene fibers, which gives the sling reduced elasticity. A helical or curved needle is placed through an incision just lateral to the labia majora and then passes through the adductor muscles of the thigh, through the obturator membrane covering the obturator foramen, and eventually through an incision in the vagina. The surgeon places his or her finger in the paraurethral incision to guide the needle into the paraurethral space, then brings the sling up through the tissue as the needle is withdrawn. The procedure is then repeated on the opposite side.

The Monarc sling (American Medical Systems) uses a similar method of placing the transobturator sling but involves a knitted monofilament polypropylene mesh. The most recent US choice, TVT-Obturator System (Gynecare, Somerville, N.J.) takes an "inside-out" approach. The surgeon introduces a helical needle through the vaginal incision, passes through the medial portion of the obturator membrane and muscles, and exits through an incision in the medial thigh, in a direction opposite to the other two transobturator slings. This approach may lower the risk of urethral injury, since the surgeon can precisely place the needle in the paraurethral space".

Fuente nº 4 de la bibliografía. De Tayrac, Renaud MD; Deffieux, Xavier MD; Droupy, Stephane. A prospective randomised trial comparing tension-free vaginal tape and transobturator suburethral tape for surgical treatment of stress urinary incontinence. American Journal of Obstetrics & Gynecology, March 2004, vol 190(3) P. 602-608.

La TVT, con su fijación suprapúbica hace que la banda cree una especie de "columpio" alrededor de la uretra, mientras que en la TOT, la banda es más horizontal, quedando en forma de "hamaca". La ventaja de esta nueva técnica es la menor tasa de lesión vesical e intestinal, menor tasa de retenciones urinarias y menor disfunción del vaciamiento vesical. Existe la controversia de la necesidad o no de hacer cistoscopia durante la intervención. Muchos cirujanos dicen que no hace falta ya que el trayecto de la aguja en la TOT evita el espacio de Retzius y así el riesgo de lesión vesical es prácticamente cero. Esto hace que la TOT sea muy útil para ginecólogos.

La cuestión es: ¿TVT o TOT?

En un ensayo prospectivo randomizado realizado en un hospital francés entre 2002-2003, comparan los resultados de la TVT y de la TOT para el tratamiento de la IUE. Eligieron a 61 mujeres con IUE, y de forma randomizada fueron asignadas a TVT (31_) y a TOT(30_). La evaluación preoperatoria incluía un cuestionario de calidad de vida y examen urodinámico. La revisión postoperatoria se hizo a las 6 semanas, 6 meses y al año, incluyendo un examen físico y el "cough strees test" y en la última revisión, el "detrusor pressure uroflow study" para valorar la obstrucción al flujo de salida de la vejiga.

Los resultados fueron los siguientes:

- las características de las pacientes en cuanto a calidad de vida preoperatoria y urodinamia, fueron similares en ambos grupos.
- la media del tiempo quirúrgico fue significativamente menor en la TOT (15min±4 frente a los 27min±8).
- el porcentaje de complicaciones observadas fueron:
 - Lesión vesical: 0 en la TOT y 9,7% en la TVT.
 - Retención urinaria postoperatoria: 13,3% en la TOT y 25,8% en la TVT.
 - No hubo ninguna lesión vaginal.
 - No hubo diferencias significativas en cuanto a obstrucción al flujo de salida de la vejiga.
- las tasas de éxito fueron:
 - Tasas de curación: 90% TOT vs 83,9% TVT
 - Tasas de mejoría: 3,3% TOT vs 9,7% TV
 - Tasas de fracaso: 6,7% TOT vs 6,5% TVT

CONCLUSIÓN

Este estudio es el primero que compara la TVT con la TOT. Queda claro que el tiempo quirúrgico en la TVT es casi el doble que en la TOT, esto se debe a la necesidad en la primera de hacer la cistoscopia. La principal complicación de la TVT es la perforación vesical, que con la TOT, disminuye mucho. En este estudio se demuestra que ambas técnicas son igual de eficaces para el tratamiento de la IUE con un seguimiento de 1 año. Pero verdaderamente hacen falta resultados de estudios a largo plazo y comparando diferentes grupos de mujeres para sacar ideas concluyentes.

Si que parece que la TOT tiene una clara utilidad para algunas mujeres como los que tienen intervención quirúrgica previa de IU (uretropexia retropúbica, bandas suburetrales...), donde la TOT reduciría significativamente el riesgo de lesión vesical por evitar el espacio de Retzius, en mujeres obesas y en aquellas con disfunción del vaciamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina Reproductiva. Panamericana; 2002. Tomo 2, P. 1139-1156.
2. Folia Clínica en Obstetricia y Ginecología. Número especial. Aspectos actuales en el tratamiento de la incontinencia urinaria femenina.
3. I Congreso Nacional sobre Disfunciones del suelo pélvico. Grupo de Estudio del Suelo Pelviano en la Mujer. SEGO. Tomo I y II.

4. De Tayrac, Renaud MD; Deffieux,Xavier MD; Droupy, Stephane. *A prospective randomised trial comparing tension-free vaginal tape and transobturator suburethral tape for surgical treatment of stress urinary incontinence.* American Journal of Obstetrics & Gynecology, March 2004, vol 190(3) P. 602-608.

5. By PeterL. Rosenblatt, MD and Samantha J. Pulliam, MD. Update on suburethral slings for stress urinary incintinence. Contemporary Ob/Gyn. April 1, 2004; 49:33-43.

TABLE 1: Characteristics of pubovaginal and transobturator slings			
Sling type	Material	Needle placement direction	Other
Pubovaginal slings			
TVT (Gynecare)	Polypropylene	A/V	Knitted mesh with uniform elasticity. Optional abdominal guides.
SPARC (AMS)	Polypropylene	A	Knitted mesh with uniform elasticity. Absorbable guide sutures.
Uretex (C.R. Bard)	Polypropylene	A/V	Knitted mesh with decreased elasticity.
IVS (Tyco)	Polypropylene	V	Multifilament mesh.
Advantage (Boston Scientific)	Polypropylene	V	De-tanged edges in suburethral portion.
Stratasis TF (Cook)	Porcine small intestine submucosa	A/V	Serrated edges in sling arms
Sabre (Mentor)	Bioabsorbable polymer	A/V	Sling absorbs in 14 to 18 months.
BioArc (AMS)	Polypropylene/porcine dermis	A/V	Knitted, nonwoven sling armsnatural graft suburethral portion.
T-Sling (Caldera)	Polypropylene/polydioxanone	A/V	Suburethral absorbable suture.
Transobturator slings			
ObTape (Mentor)	Polypropylene	Outside	Nonwoven with low elasticity. Helical needle passers
Monarch (AMS)	Polypropylene	Outside	Knitted mesh with uniform elasticity. Helical needle passers.
TVT-O (Gynecare)	Polypropylene	Inside	Knitted mesh with uniform elasticity. Helical needle passers.
A-abdominal approach V-vaginal approach Outside-approaches obturator foramen from inner thigh Inside-approaches obturator foramen from vagina.			

Fuente: De Tayrac, Renaud MD; Deffieux,Xavier MD; Droupy, Stephane. *A prospective randomised trial comparing tension-free vaginal tape and transobturator suburethral tape for surgical treatment of stress urinary incontinence.* American Journal of Obstetrics & Gynecology, March 2004, vol 190(3) P. 602-608.

DIU MIGRADO A LA CAVIDAD ABDOMINAL: ¿ES OBLIGATORIA SU EXTRACCIÓN QUIRÚRGICA?

Oihana Munduate

CASO CLÍNICO

Paciente de 41 años que es remitida a consulta por observación radiográfica de un DIU en cavidad abdominal.

Antecedentes personales sin interés: G2P2, FM: 2/28; refería inserción del mismo en 1997 e intento de retirada en 2002 en Argentina.

La exploración ginecológica y el tacto vaginoabdominal era normal. No se visualizaban hilos de DIU asomando por cérvix, la histeroscopia mostró una cavidad lisa y regular, sin visualizarse restos del DIU. A continuación, se realizó una radiografía abdominal, donde se visualizaba la porción metálica del dispositivo a nivel pélvico.

Se habló con la paciente de las complicaciones posibles y se le ofreció la posibilidad de realizar una extracción del mismo por vía laparoscópica, tras lo cual y dado que se encontraba asintomática se decidió esperar y ver su evolución. Pero...

¿Es necesaria la extracción quirúrgica?

El DIU es uno de los métodos de contracepción más populares en el mundo. Los dos tipos más utilizados son los de cobre y los de descarga de progesterona. Los primeros brindan una contracepción segura a largo plazo, provocando una reacción mediante la descarga de una pequeña cantidad de metal. Los de progesterona, liberando una pequeña cantidad de gestágeno producen una atrofia del endometrio e incluso inhibición de la ovulación en algunas mujeres.

Entre sus complicaciones, aunque infrecuente, puede indicarse su paso a la cavidad pélvica o abdominal a través de la pared uterina. Habitualmente, ocurre en el momento de la inserción, pero también más tarde.

La incidencia de perforación por DIU es de 0,87 por cada 1.000 inserciones, y depende directamente de la habilidad del ginecólogo, de la configuración uterina, en anteversión o retroversión, y de anomalías uterinas desconocidas.

Clínicamente cursa con dolor abdominal y sangrado vaginal excesivo, pero también se describen casos de mujeres asintomáticas, con perforaciones silentes.

En un artículo publicado recientemente, Markovitch y col., exponen tres casos clínicos y hacen una revisión de lo publicado hasta la fecha.

La recomendación de la OMS y de la Federación Internacional de planificación familiar consiste en extirparlos lo antes posible tras su confirmación diagnóstica. La razón de esta estricta recomendación es tanto por los daños potenciales que pueden producir, -como síndromes adherenciales, obstrucciones intestinales y perforaciones-, como por la implicaciones médico-legales.

Otros estudios demuestran que en los casos de DIUs que no contienen cobre y que no producen sintomatología, debería de adquirirse una actitud conservadora, debido al riesgo que entraña la cirugía y la anestesia.

Aunque es aceptado que el DIU de cobre provoca importantes adherencias intraperitoneales, sólo casos esporádicos confirman esta hipótesis. Serryan, en un estudio de tres casos realizado con distintos tipos de DIU, concluye que los DIUs de cobre deberían ser extirpados debido a las adherencias severas que producen. Otra complicación descrita en casos aislados es la perforación de órganos adyacentes, como el intestino o la vejiga, pero en estos casos la perforación es sintomática y obviamente, la extracción debe ser inmediata. La secuencia de estos eventos no está probada, es decir, no se sabe si se producen en el momento de la inserción o son procesos progresivos, aunque en una serie de 16 casos de perforaciones, ésta se produjera principalmente durante la inserción y en casos de DIUs colocados en periodo postparto. Finalmente, en una reciente revisión de 11 casos con DIUs de cobre y medicados no se encontraron adherencias importantes y concluye que los DIUs de tercera generación producen complicaciones raramente y no deberían ser extirpados en mujeres asintomáticas.

CONCLUSIÓN

- Las adherencias se forman progresivamente tras la perforación y tienden a localizarse alrededor del DIU, evitando desplazamientos posteriores.
- La cirugía no previene las adherencias y en muchos casos las produce generalizadas.
- Si la laparoscopia no lo encuentra, es necesaria la laparotomía exploradora provocando más adherencias y complicaciones intra y postoperatorias.
- No existe medicina basada en la evidencia que demuestre que la extirpación de un DIU asintomático está indicado. Por todo ello, parece razonable evitar cirugía en mujeres asintomáticas con DIU intraabdominal.

BIBLIOGRAFÍA

- Novak. Tratado de ginecología. Ed. Panamericana. 2004. 358.
- O. Markovitch et al. Extrauterine mislocated IUD, is surgical removal mandatory?. Contraception 2002; 66: 105-108.

REVISIÓN SOBRE LA THS EN SUPERVIVIENTES DE CÁNCER

Ainhoa Becerro

Los avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, permiten que miles de mujeres se curen o prolonguen su supervivencia libre de enfermedad. La cirugía, quimioterapia y radioterapia pélvica en ocasiones necesarias, les inducirán una menopausia iatrogénica que puede ser tanto un problema de calidad de vida como de prevención contra el envejecimiento y la deprivación hormonal.

La terapia hormonal sustitutiva (THS) podría paliar en parte esta deficiencia pero muchos profesionales la contraindican independientemente del tipo y grado del tumor incluso de su dependencia hormonal, por miedo o desconocimiento.

Intentando seguir un orden lógico podríamos distinguir entre las neoplasias ginecológicas y las no ginecológicas, y dentro de estas, las hormono- y no hormono-dependientes.

NEOPLASIAS GINECOLÓGICAS

1. Adenocarcinoma de endometrio

Desde 1970 se sabe que el tratamiento con estrógenos no antagonizado con gestágenos incrementa sustancialmente el riesgo de hiperplasia y adenocarcinoma de endometrio (según series RR de hasta 9,5).

Es pues, una neoplasia estrógeno dependiente. Todo esto puede inducirnos a pensar que la THS podría estimular el crecimiento de células tumorales residuales postratamiento.

Lo cierto es que el efecto de la THS en el riesgo de recurrencia del adenocarcinoma de endometrio es desconocida.

Estudios retrospectivos con pacientes en estadios I-II y ganglios negativos no han visto resultados adversos.

En un estudio de casos y controles con 130 pacientes (14% de los cuales eran estadio II-III o G3; y un solo caso con un ganglio positivo), se observó un intervalo libre de enfermedad más largo y una curva de supervivencia claramente favorable a las usuarias del tratamiento hormonal.

Según Mueck AO et al. en "*Hormone therapy after endometrial cancer*", el tratamiento hormonal sería posible en los estadios I y II, si bien no hay estudios que establezcan claramente el riesgo de recurrencia y mortalidad.

En cuanto al uso en estas mujeres de estrógenos solos o combinados con progeste-rona, hay autores que recomiendan que, teniendo en cuenta:

- Aumento de riesgo para la mama.
- No necesidad de inhibir los efectos estimulantes de los estrógenos.
- Factores de riesgo frecuentemente presentes en adenocarcinoma de endometrio como HTA, obesidad, DM...

La preferencia actual es el tratamiento con estrógenos de baja dosis en lugar de tratamiento continuo combinado.

Siguiendo esta tendencia, está en marcha un ensayo clínico de la GOG en el que se han aleatorizado a 1.000 pacientes con sintomatología climatérica y estadios I y II a oculto de endometrio, al tratamiento con estrógenos solos frente a placebo.

A pesar de todo lo anterior y según la ACOG, se debe informar adecuadamente a las pacientes de los riesgos y beneficios en función del tumor, siendo de primera elección las terapias alternativas (venlafaxina, tibolona, fitopreparados...).

2. Carcinoma de ovario

No hay evidencia concluyente en cuanto a que la terapia hormonal puede ser un factor promotor del carcinoma epitelial de ovario. No obstante, no hay que olvidar el importante papel que juegan los estrógenos en este tumor.

En dos metaanálisis recientes:

1. En uno de ellos no se vio un incremento del RR para Ca. Ovario en usuarias de THS: RR:1.1 (IC95% 0,9-1,3).
2. En el otro, se vio una RR mínimamente elevado. RR:1,15 (IC95% 1-1,6).

En cuanto a la asociación del tratamiento y el tiempo de duración, es controvertido: en un estudio con estrógenos durante más de 10 años se vio un RR: 1,27 (IC95% 1-1,67).

Lo cierto es que el embarazo y el uso de ACO disminuye el cáncer de ovario. La ooforectomía unilateral en estadios I en mujeres jóvenes no incrementa el riesgo de recurrencia frente a la ooforectomía bilateral.

En el caso de los estadios II-IV el pronóstico es terrible (menos de un 30% de supervivencia a 5 años desde el diagnóstico) por lo que, más que plantearse un tratamiento de prevención de la osteoporosis o de la enfermedad cardiovascular, lo más importante para estas pacientes es garantizarles una buena calidad de vida.

En esta línea hay algunos estudios que no han encontrado diferencias en la supervivencia en estas pacientes en tratamiento con estrógenos frente a las del control, mientras que sí hay una evidente mejora de la calidad de vida.

Por lo que hasta hoy conocemos, no hay nada que parezca desaconsejar la THS en mujeres tratadas de cáncer de ovario, independientemente del estadio tumoral.

3. Carcinoma de mama

En la actualidad el cáncer de mama se diagnostica frecuentemente en estadios precoces, muchas veces en mujeres premenopáusicas, debido a los avances en el diagnóstico y especialmente en el screening, permitiendo una mayor supervivencia.

La mayoría de los profesionales asumen que los estrógenos son promotores del cáncer de mama, que incrementan su recurrencia y riesgo de metástasis. Ésta ha sido la base para la contraindicación de la terapia hormonal en mujeres supervivientes de cáncer de mama, especialmente tras el estudio WHI⁴, en el que se vio la relación de los estrógenos con este cáncer.

Como anotaciones hay que decir que en este estudio no fueron incluidas mujeres supervivientes de cáncer de mama (y por lo tanto no es estrictamente aplicable a ellas) y que si bien la terapia hormonal parece que aumenta el riesgo de cáncer de mama, éste suele ser más pequeño, más diferenciado y menos agresivo⁵; y lo más importante: parece no empeorar el pronóstico respecto a las no usuarias de tratamiento hormonal.

Por todo esto, en los últimos años se ha replanteado este dogma. Hay estudios prospectivos en marcha, pero tardarán de 10 a 20 años en finalizarse.

En la actualidad no hay ningún estudio que haya demostrado un incremento en la recurrencia o en la muerte por cáncer de mama asociado al uso de THS tras la cirugía primaria (como fallo a estos estudios cabe señalar el tiempo de observación y el pequeño número de casos).

A favor del uso de estrógenos estarían los "experimentos naturales", como por ejemplo el cáncer de mama durante el embarazo, ACO o durante la terapia hormonal, -que parecen que no empeoran el pronóstico-, respecto a las no usuarias de estrógenos.

En contra de la THS:

1. La ooforectomía reduce eficientemente el riesgo de recurrencia y muerte en mujeres premenopáusicas con receptores positivos.
2. La menopausia tardía aumenta el riesgo de cáncer de mama.
3. El incremento de cáncer de mama asociado con el uso prolongado de THS descrito anteriormente.

En la literatura revisada, los estudios más importantes al respecto han sido:

"Estrogen replacement therapy in patients with early breast cancer" Am J Obstet Gynecol Aug 2002.

El estudio de O'Meara et al, con 174 usuarias, cada una con 4 controles, vieron:

RR: 0,50 (IC95% 0,3-0,8) para la recurrencia.

RR: 0,48 (IC95% 0,29-0,79) para muerte.

Independientemente del régimen de THS.

El estudio de Di Saia vieron un RR de muerte en usuarias del 78% (IC95% 0,11-0,71).

Un reciente análisis de 11 estudios, 4 de ellos controlados, con un total de 214 supervivientes de cáncer de mama, observaron una tasa de recurrencia anual de 4,2% en el grupo estrógeno frente a un 5,4% en el grupo sin estrógenos, siendo estas diferencias no estadísticamente significativas.

Por otro lado, el mayor factor de riesgo de cáncer de mama es haber tenido cáncer de mama (tanto de recurrencia como en la mama contralateral).

En estudios *in vitro* con animales se ha visto que el desarrollo y crecimiento del cáncer de mama es estrógeno-dependiente. Dado el demostrado incremento de riesgo de cáncer asociado a THS en mujeres sanas, visto en el estudio WHI, es posible que este riesgo de recurrencia y cáncer contralateral sea de igual magnitud en las pacientes supervivientes de esta enfermedad ⁶.

Sin embargo, este hecho no ha sido observado en otros estudios⁷.

Por ello en la práctica diaria, antes de proponer THS, deben usarse los tratamientos alternativos tanto para los síntomas menopáusicos como para la prevención de la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular. La THS podría usarse a baja dosis y durante un período corto de tiempo, sólo en mujeres refractarias a otros tratamientos y tras discutir con la paciente los riesgos y beneficios del tratamiento, y obtener el consentimiento informado.

Aunque no hay criterios unánimes, las pacientes susceptibles de plantear THS en los supuestos anteriores serían:

1. "Cáncer de mama precoz" (estadio I, con menor o igual de 3 ganglios axilares positivos), o con bajo riesgo de recurrencia de acuerdo a las características del tumor (diámetro pequeño, bajo grado, ganglios negativos).
2. Receptores hormonales negativos (en los que un efecto proliferativo con las hormonas sexuales parece improbable).

4. Cáncer de cérvix

Es evidente la influencia de las hormonas sexuales sobre el tejido cervical y neoplásico desde la pubertad a la menopausia e incluso la edad avanzada. A pesar de esto, en unos pocos estudios epidemiológicos se ha visto un efecto protector de la THS sobre el riesgo de carcinoma escamoso de cérvix (quizás debido a una mayor vigilancia en estas pacientes).

En cuanto al adenocarcinoma de cérvix, en aumento los últimos años (más de un 15% de las neoplasias de cérvix), deben seguirse las mismas recomendaciones que para el adenocarcinoma de endometrio.

5. Cáncer de vulva

Aunque en el tejido vulvar normal y neoplásico hay receptores de estrógenos, progesterona y andrógenos, en los estudios epidemiológicos disponibles no se ha encontrado relación de la historia reproductiva o del tratamiento hormonal con el carcinoma de vulva invasivo o *in situ*.

NEOPLASIAS NO GINECOLÓGICAS

1. Meningioma

La alta incidencia de meningioma en mujeres, su crecimiento acelerado durante la fase lútea y durante el embarazo, y la asociación entre el meningioma y el cáncer de mama, sugieren que las hormonas sexuales pueden ser un factor de crecimiento en estos tumores. De hecho, la mayoría son receptoras de estrógenos negativo y receptoras de progesterona positivo.

Los receptores de progesterona positivos en el meningioma se relacionan con el alto grado tumoral, la actividad mitótica incrementada y la invasión cerebral, representando un factor pronóstico desfavorable, por lo que el tratamiento con progesterona está contraindicado en estas pacientes.

2. Cáncer gástrico

En ausencia de datos procedentes de estudios clínicos con pacientes supervivientes de cáncer gástrico hay que ser cautos en el uso del THS, especialmente en aquellos con receptores hormonales positivos.

Los receptores estrogénicos se encuentran más frecuentemente en los tumores difusos y pobremente diferenciados; la supervivencia tras la cirugía es significativamente más baja en receptores estrogénicos positivos (15% frente a 62%) y aún menor en receptores de progesterona positivos.

3. Cáncer de vejiga

El papel de los estrógenos en este cáncer está aún por definir. Se ha relacionado con el alto grado tumoral sin que afecte a la supervivencia.

En un reciente análisis sistemático se observó un incremento del riesgo en las usuarias de THS para el cáncer de vejiga.

4. Cáncer de tiroides

La incidencia de cáncer de tiroides es mayor en mujeres, especialmente en edad reproductiva, lo que sugiere una influencia hormonal. Sin embargo no hay diferencias en su incidencia ni en el embarazo ni con los ACO.

No se ha encontrado un incremento de riesgo de cáncer de tiroides en las usuarias de THS.

5. Melanoma

La THS no está contraindicada, de hecho hay un ensayo clínico con pacientes con metástasis de melanoma en el que el uso del tamoxifeno añadido a la dacarbacina mejora considerablemente la respuesta y la supervivencia.

6. Tumores hematológicos

Los receptores estrogénicos se encuentran ocasionalmente en la células leucemoides siendo un factor pronóstico favorable.

En el linfoma Hodgkin's, el embarazo actúa como un factor protector.

En los linfomas no-Hodgkin's, la relación es menos evidente, aunque parece que las mujeres menopáusicas usuarias de THS tienen menor riesgo.

7. Cáncer de colon

Numerosos estudios experimentales y observacionales han descrito un efecto protector de los estrógenos en la neoplasia de colon.

Estudios recientes han demostrado cómo los receptores de estrógenos beta se expresan en el colon humano y que su activación tiene un efecto antineoplásico sobre el epitelio colónico.

Los estrógenos también se han relacionado con la modulación de los receptores de vitamina D, que es un potente antineoplásico y prodiferenciador.

De acuerdo con la mayoría de estudios, la THS reduce el riesgo de cáncer de colon (según algunos estudios hasta en un 30%) y su mortalidad. Este efecto protector decae rápidamente tras parar el tratamiento (algunos estudios apuntan a una reducción del cáncer de recto sin que influya en el colon).

8. Cáncer renal

El carcinoma renal se considera refractario al tratamiento hormonal, incluso aunque exprese receptores hormonales en sus células.

CONCLUSIONES

Aunque no pueden hacerse conclusiones definitivas, en base a lo anteriormente descrito parece que:

En el cáncer de tiroides, hígado, pulmón, riñón, melanoma, leucemia y linfoma, la THS puede administrarse con cierta seguridad.

En las mujeres con meningioma no deben administrarse compuestos de progesterona.

Hay que ser cautos en la administración de THS en pacientes supervivientes de cáncer gástrico y de vejiga por la ambigüedad del papel de las hormonas sexuales en ellos.

El carcinoma escamoso de cérvix, vulva y vagina parecen no influirse por la THS.

No parece que la THS influya de forma negativa en el cáncer de ovario.

En estadios precoces de adenocarcinoma de endometrio, donde se presupone que la cirugía ha quitado toda célula tumoral (estadio I y IIa), el tratamiento hormonal con estrógenos parece no empeorar el pronóstico.

Más complejo es el caso de la neoplasia de mama, donde podemos encontrar metástasis en estadios primarios incluso muchos años después de la cirugía. A pesar de esto, en grupos muy seleccionados de buen pronóstico y con receptores negativos, parece que se pueden beneficiar de la THS.

En cualquier caso, nuestra actuación debe ser muy cauta, sopesando los beneficios y los riesgos del tratamiento hormonal, intentando individualizarlos para cada tumor y cada paciente.

A pesar de todo, en la mayoría de los casos, el tratamiento de primera elección no será THS sino:

1. Cambio en el estilo de vida (dieta, ejercicio).
2. Bifosfonatos (osteoporosis).
3. Raloxifeno, tamoxifeno (osteoporosis, antiproliferativo).
4. ISRS y nuevos moduladores de receptores de serotonina (venlafaxina).
5. Tibolona (en marcha un estudio) síntomas vasomotores, osteoporosis, efecto antiproliferativo en la mama.
6. Estatinas (enfermedad cardiovascular).
7. Otros: acetato de megestrol (contraindicado en mama, meningioma...), vitamina E, clonidina, fitoestrógenos...

BIBLIOGRAFÍA

1. Hormone replacement therapy in cancer survivors. Biglia N. et Maturitas. 2004 Aug 20; 48(4): 333-46 Review.
2. Estrogen replacement therapy in patients with early breast cancer. Natrajun PK. Am J. Obstret Gynecol 2002. Aug; 18782: 289-94.
3. Role of hormone replacement therapy in cancer survivors. Basi L y B. Clinical Obstetrics and Gynecology 2001 Sep; 44(3): 469-77.
4. Hormone therapy for women after breast cancer: a review. Leugur M. J Reprod Med 2004 Jul; 49(7): S10-26.
5. The risk and benefics of hormonal replacement therapy in healthy women and in breast cancer survivors. Marzena Welnocka. Cancer Treat Rev 2003; 29(5): 355-459.
6. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. The role f hormone replacement therapy in women with a previous diagnosis of breast cancer. Kathleen I. May. -Apr. 2002; 166: 1017-1022.
7. Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors: a matched-controlled series. Decker Dau. A. July 2003; 10(4): 277-86.
8. Hormone therapy after endometrial cancer. Mueck AO. Horm Res 2004; 62(1): 40-8.

TRATAMIENTO DE LOS MIOMAS UTERINOS

Juncal Pineros

INTRODUCCIÓN

Los miomas son los tumores más frecuentes del aparato reproductor femenino. Se estima que aparecen en un 25% de mujeres en edad reproductiva y hasta en un 40% de mujeres por debajo de los 50 años, siendo más frecuentes entre los 30-50 años.

En la mayoría de los casos, más del 50%, son asintomáticos; si dan clínica lo más frecuente es que produzcan alteraciones menstruales (hipermenorreas, hemorragias intermenstruales), dolor abdominal o síntomas por compresión. Su relación con la fertilidad sigue siendo controvertida.

Clásicamente, el tratamiento de elección ha sido quirúrgico, preferentemente la histerectomía en paciente que han completado su fertilidad y la miomectomía en las que desean conservarla. En la actualidad, se utilizan tratamientos más conservadores, como análogos GnRh, embolización de arterias uterinas, miolisis por vaporización, etc.

TRATAMIENTO

A) tratamiento no conservador: histerectomía.

B) tratamientos conservadores:

- conducta expectante-observación
- quirúrgico
- médico
- embolización
- miolisis
- otros...

1. Observación

Los miomas pueden ser tratados de forma expectante. Los factores que determinan la necesidad de tratamiento, aparte de su tamaño y localización, son la severidad de su clínica, edad y deseos reproductivos de la paciente.

Aquellas mujeres asintomáticas, aquellas cuyos síntomas no son muy intensos, quienes no deseen operarse, pueden manejarse de manera expectante realizándose un control periódico cada 6-12 meses mediante exploración y ecografía.

El diagnóstico clínico de un rápido crecimiento de los miomas no es un factor predictivo que indique la presencia de un leiomioma, por lo tanto no justifica un tratamiento. La verdadera incidencia de que aparezca un leiomioma tras un mioma es muy baja (1 de cada 1.000). No existe ningún estudio que haya podido diferenciar ecográficamente un mioma de leiomioma según la rapidez de crecimiento (incremento del tamaño uterino de un 25% o mayor, en 6 meses).

- protocolo histerectomía (SEGO 2003): indicación HT en miomas asintomáticos:
 - premenopáusica, <40 años, con hijos, útero >14 semanas y crecimiento del mioma
 - premenopáusica, >40 años, útero >12 semanas y crecimiento mioma
 - premenopáusica >40 años útero >14 semanas sin crecimiento
 - postmenopáusica con útero >20 semanas
 - postmenopáusica, útero >12 semanas con crecimiento

Se acepta que un mioma asintomático con útero <12 semanas nunca es indicación de histerectomía. Para tamaños mayores, estaría indicada para evitar complicaciones posteriores.

2. Tratamiento quirúrgico

La cirugía es el tratamiento definitivo para los leiomiomas uterinos sintomáticos (20-30%). Actualmente, la morbi-mortalidad de la HT y miomectomía son bajas. Una vez establecida la necesidad de tratamiento quirúrgico se debe determinar el tipo de cirugía. Puede realizarse:

- Tratamiento radical no conservador: mujer con paridad cumplida, tratamiento conservador imposible o con patología asociada que la justifique.
- Histerectomía vía vaginal o abdominal.
- Tratamiento conservador: mujer que desee descendencia, o menor de 35 años que no acepta histerectomía.
- Miomectomía:
 - por laparotomía
 - por laparoscopia, sustituye a la miomectomía abdominal en casos seleccionados (pocos miomas y de pequeño tamaño), con ventajas como disminuir el dolor por incisión, aminorar el tiempo de hospitalización, y bajas tasa de infección postoperatorias. Es útil el uso de análogos de GnRh previos cuando el volumen tumoral es >4cm, disminuyendo así el tamaño y sangrado. El mioma puede extraerse por completo por

colpotomía o minilaparotomía. Tienen mayor porcentaje de recurrencia que vía abdominal.

- por histeroscopia, para miomas submucosos, requiere previamente el uso de análogos.

La miomectomía produce un 80% de mejoría. En el 20-25% las miomectomías requerirán otro procedimiento quirúrgico, generalmente histerectomía. La desventaja de las miomectomías es la recurrencia, bien porque pueden volver a formarse nuevos miomas, (tasas de 5-11% tras miomectomía abdominal, y hasta de 50% tras miomectomía laparoscópica; otros artículos hablan de un índice de recurrencia general del 15%), o bien por crecimiento de miomas ya preexistentes en la primera intervención que han crecido, lo que indica que aunque la miomectomía tenga éxito y alivie la clínica, no repercute sobre el proceso subyacente que origina el tumor (hiperrespuesta a estrógenos de determinadas fibras miometriales con mayor número de receptores estrógenicos, de origen clonal).

Se acepta que en aquellas pacientes con deseo gestacional y que en el estudio básico de esterilidad no se ha diagnosticado otra causa diferente del mioma, la miomectomía puede aumentar su fertilidad. No obstante, en casos de miomas subserosos e intramurales hay que tener en cuenta la formación de adherencias postcirugía.

Los miomas pueden producir disfunción reproductiva. La opinión generalizada es que los miomas se vinculan con infertilidad en 5-10%. El mioma interfiere con el proceso de reproducción de diferentes maneras: distorsión cavidad uterina, disminución de flujo sanguíneo, alteración contractilidad... etc. La miomectomía mejora al 40% de estas pacientes. En diferentes estudios se acepta un 60% de probabilidad de gestación tras miomectomía. La fertilidad post-miomectomía será superior en pacientes de menos de 35 años y sobretodo con tiempo de esterilidad de menos de 3 años.

La tasa de abortos de la población general se estima alrededor del 10% en mujeres con miomatosis. La tasa se eleva a un 40%, generalmente abortos al final del primer trimestre y con embrión normal; hay una mayor asociación con miomas submucosos que con intramurales. La incidencia de abortos disminuye al 20% después de la miomectomía.

La miomectomía no imposibilita el parto vaginal posterior salvo que se comprometa la cavidad endometrial. El riesgo de rotura uterina intraparto en paciente miomectomizadas es muy bajo (0,002%), muy inferior a casos de CST anterior. Por tanto, el antecedente de miomectomía anterior no constituye una indicación de CST.

El estudio "Reproductive outcomes before and after laparoscopic or abdominal myomectomy for subserous or intramural myomas" ha comparado las tasas de fertilidad tras el tratamiento de los miomas. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2003; 110: 215-219.

El objetivo es comparar la probabilidad de embarazo antes y después de la miomectomía, así como evaluar diferentes factores que pueden influir en la fertilidad: edad, tamaño mioma, etc. tras la cirugía.

Para ello, se recogen datos de 128 mujeres sometidas a miomectomía, pero sólo se estudia a 41, que son las que tienen deseos de descendencia post-miomectomía. Éstas mujeres no presentaban ningún otro factor de infertilidad salvo los miomas.

Se distribuyen:

- grupo A, 19 mujeres, se realizó miomectomía abdominal.
- grupo B, 22 mujeres, se realizó miomectomía laparoscópica.

Tras la cirugía hubo 29 embarazos en 25 mujeres de las 41 (60,9% = probabilidad de embarazo) siendo similar el porcentaje cada grupo.

El porcentaje de partos (embarazos a término) tras cirugía fue de 86,2%, y el porcentaje de abortos pasó de un 57,1% antes de la cirugía, a un 13,8%.

El 60% de los embarazos viables fueron partos vaginales. No ocurrió ningún caso de embarazo ectópico ni de rotura uterina.

Se evaluó además la correlación con otros factores, de manera que la probabilidad de embarazo fue significativamente mayor en mujeres más jóvenes (32 vs 35), y en aquellas con miomas de mayor volumen (5,8 vs 4,2).

Posteriormente, se realizó un análisis multivariable, que demostró que además de la edad y el volumen tumoral, la probabilidad de embarazo post-miomectomía, es mayor para miomas intramurales que subserosos y para cirugía laparoscópica frente a vía abdominal.

TRATAMIENTO MÉDICO-FARMACOLÓGICO

Existen tratamientos médicos que se han abandonado debido a su ineficacia. Por ejemplo, los progestágenos, danazol, gestrinona...

El ideal como tratamiento médico debería ser la total regresión del mioma, pero dado que esta situación no se ha conseguido en muchas ocasiones, se utiliza sobretudo para facilitar un segundo tiempo quirúrgico (acortan el tiempo quirúrgico, mejoran la situación hematológica previa, reducen la hemorragia, y facilitan el acceso a localizaciones como miomas intraligamentarios o ístmicos, y fundamentales para resecciones histeroscópicas).

Esto se consigue con los análogos de GnRh, son el tratamiento médico de los miomas, actúan inicialmente aumentando la liberación de gonadotropinas (efecto flare-up), y tras el agotamiento hipofisario producen un hipogonadismo hipoestrogénico que clínicamente se asemeja a una menopausia, con ello se reduce el tamaño del mioma entre un 30-80%.

La tasa máxima de reducción ocurre a las 8 semanas (sobretudo en el primer mes), y no hay reducción significativa del tamaño de los miomas después de 3 meses de tratamiento.

Sus efectos son limitados en el tiempo (el retorno al tamaño pre-tratamiento ocurre a los 4 meses de suspendido el tratamiento), no dando beneficios a largo plazo, por lo que se usan previos a cirugía. Para paliar sus efectos secundarios (osteoporosis, síntomas climáticos..., sobretudo tras 3 meses de tratamiento, debido a hipoestrogenemia) se dan

tratamientos estro-progestágenos como Boltin® (Tibolona), preservando masa ósea y perfiles lipídicos sin afectar al útero (*efecto add-back therapy*).

En casos próximos a la menopausia, la reducción del tamaño del mioma y su sintomatología por los análogos, resuelven el problema. En el estudio "*Treatment of perimenopausal women with uterine myoma: successful use of a depot GnRh agonist leading to a natural menopause*". Journal of Obstetrics and Gynecology 2003; 23: 518-520.

El objetivo es mostrar cómo el uso de análogos de GnRh en mujeres próximas a la menopausia, sobretudo a partir de los 45 años, constituye una terapia eficaz y definitiva, al conducir a estas mujeres a un estado de menopausia natural irreversible.

La terapia sólo con GnRh, no seguida de un tratamiento quirúrgico, no es utilizada en la mayoría de las mujeres. Sin embargo, parece razonable que en mujeres perimenopáusicas con miomas sintomáticos pueda ser utilizada como terapia única con la idea de que estas mujeres entren en menopausia natural debido a la duración del tratamiento.

Las mujeres que se beneficiarían de esta actitud serían aquellas en edad perimenopáusica con niveles de FSH, en fase folicular temprana (3-5 día), >25 mU/ml, (con niveles de LH >25).

Dos estudios:

- A) análisis retrospectivo, 145 mujeres con miomas sintomáticos (edades entre 21-54 años); toman durante 24 semanas análogos GnRh, se determinan los niveles de FSH y LH antes de tratamiento, y tras tratamiento mensualmente, hasta la aparición de hemorragia.
- B) análisis prospectivo, con 21 mujeres pre- y perimenopáusicas (de 45 años o más), con niveles pre-tratamiento FSH y LH >25 en 3-5 día del ciclo (ver criterios de inclusión), tratadas durante 24 semanas, y con 9 meses de seguimiento post-tratamiento.

Resultados:

- A) los análogos de GnRh indujeron amenorrea en las 145 mujeres, el sangrado menstrual ocurrió en 120 de las 145 tras 20 semanas de finalizar el tratamiento. Aquellas mujeres que se quedaron en amenorrea durante 25 semanas, se vió que edad >45 años, FSH pre-tratamiento >25 y LH >25 .
- B) demuestra una amenorrea mantenida tras 25 semanas de finalizado el tratamiento en 19 de 21 mujeres (90%). Estas 2 pacientes tenían niveles de FSH 25 y 28, y de LH 30 y 32, respectivamente, además cesaron el tratamiento por sangrado a las 15 y a las 23 semanas.

Conclusión:

Para mujeres en la perimenopausia y con miomas sintomáticos, los análogos GnRh, como terapia única, constituyen una alternativa a la HT como tratamiento definitivo. Condiciones: mujer >45 años, niveles de FSH pre-tratamiento >25 en 3-5 día de ciclo, y de LH >25.

Los niveles de FSH pre-tratamiento por encima de 25, puede predecir la eficacia del tratamiento con análogos GnRh, debido a que el tratamiento conduciría a un estado de menopausia natural.

EMBOLIZACIÓN ARTERIA UTERINA

Siguiendo con medidas conservadoras, la embolización de la arteria uterina representa una nueva opción.

- Criterios de inclusión: mujeres pre-,peri- o postmenopáusicas, con miomas uterinos únicos o múltiples, sintomáticos, que justifiquen un tratamiento quirúrgico y que deseen conservar el útero o rechacen la cirugía.
- Criterios de exclusión: existencia de condiciones que puedan comprometer a complicaciones hemorrágicas, infecciosas o isquémicas (diatesis hemorrágica, enfermedad inflamatoria pélvica, diabetes mellitus, vasculitis, radioterapia pélvica previa) y en miomas asintomáticos.

La primera referencia de embolización arterial en una hemorragia postparto es de 1979 y la primera publicación de embolización de miomas uterinos fue de JH Ravina en 1994.

Consiste en la administración de agentes embolizantes a través de catéteres introducidos por vía femoral hacia vasos ilíacos y arterias uterinas. El objetivo es conseguir el cese total de flujo por ambas arterias uterinas.

El éxito radica en que el miometrio normal recibirá un aporte sanguíneo normal a través de circulación colateral neoformada, mientras que los miomas quedarán sin aporte vascular. A las 5-6 semanas se aprecia revascularización de las arterias uterinas con ausencia de circulación peritumoral.

El seguimiento ecográfico a los 6 meses revela reducción del tamaño del mioma en un 60%. Esta reducción comienza a las 4 semanas de la embolización terminando 2 semanas después.

La respuesta de los miomas es muy variable y similar a la obtenida con los análogos, pero cuando se consigue la embolización, el efecto positivo es superior y más mantenido en el tiempo.

Su efecto prolongado es especialmente útil en aquellas pacientes cercanas a la menopausia que no desean tratamiento quirúrgico (considerar también los análogos -artículo referido-).

La estancia hospitalaria es corta (24 h), y la tolerancia y grado de satisfacción muy buenos.

Es frecuente casi la norma, la aparición de dolor abdominal 24-48 h después, que cesa con analgésicos orales o intravenosos, así como en un 15-30% la aparición de un cuadro post-embolización caracterizado por fiebre, leucocitosis y malestar por la liberación de productos tóxicos del mioma en fase de isquemia, durante la primera semana, resolviéndose espontáneamente.

Las complicaciones más graves son las sépticas, que pueden requerir una HT de urgencia.

A través de las redes arteriales colaterales las micropartículas usadas para la embolización pueden llegar a los ovarios y producir una insuficiencia ovárica y menopausia precoz. Esto ocurre en un 10%, pero en la mitad de los casos revierte en 3 meses, restableciéndose los ciclos menstruales. Un 5% o menos (1-2%) quedan en insuficiencia ovárica permanente, pero debido a que son procedimientos cercanos a la menopausia, es difícil determinar si todo el porcentaje es explicable por el proceso, siendo más frecuente en mayores de 45 años (30-35%).

Existe preocupación sobre si la embolización evitaría un embarazo normal. Hasta ahora no se tenía certeza sobre el impacto en la capacidad reproductiva. De hecho, es una técnica que se ha desaconsejado en caso de deseos de embarazo. Recientemente están apareciendo estudios sobre este aspecto:

Spontaneous multiple pregnancy after uterine artery embolization for uterine fibroid: case report. Ariana D'Angelo. European Journal of Obstetrics and Gynaecology, octubre 2003; 110 (2): 245-6.

Successful term pregnancy after bilateral uterine artery embolization for postpartum hemorrhage. Obstetrics and Gynecology, septiembre 2003; 102 (3): 603-4.

Describe el caso de una mujer de 30 años, primera gestación, con un cuadro de DPPNI en semana 29. Posteriormente desarrolla un cuadro de hemorragia masiva en el puerperio por lo que se realiza embolización bilateral de arterias uterinas, con buen resultado. Tres meses después queda nuevamente embarazada, resultando un embarazo de curso normal con parto en la semana 39.

Pregnancy after embolization of uterine myoma. Report of 12 cases. Henri Ravina. Fertility and Sterility. 2000; 73 (6): 1241-43.

Recoge los datos desde 1997, 187 pacientes tratadas con embolización, 9 pacientes embarazadas tras embolización, una de ellas 2 veces y otra 3 veces. Con un total de 12 embarazos, uno de ellos gemelar, 5 abortos, 3 partos vaginales y 4 cesáreas.

Conclusión: la embolización es un método conservador, no invasivo, que puede ser recomendado en mujeres mayores de 35 años que deseen descendencia, ya que no afecta ni a la fertilidad posterior, ni al transcurso del embarazo, ni al parto.

Comparando con la histerectomía:

Uterine fibroid: uterine artery embolization versus abdominal hysterectomy for treatment-a prospective, randomized, and controlled clinical trial. Radiology, 2003; 226: 425-431.

El objetivo es evaluar la eficacia de la embolización en el manejo de sangrados en pacientes con miomas uterinos, y comparar esta técnica con la HT, considerando sobre todo el tiempo de hospitalización y complicaciones asociadas.

Se trata de un ensayo clínico prospectivo. Las pacientes (57) fueron randomizadas a 2 grupos:

- pacientes a las que se les ofreció someterse a embolización (E) o HT (grupo 1), 38 pac (37 E, 1HT).
- pacientes que no fueron informadas de la alternativa terapéutica a la HT (grupo 2), 19 pacientes (17 HT, 2 E).

Las principales variables que fueron consideradas para evaluar la eficacia y seguridad de los 2 procedimientos fueron:

- cese del sangrado y reducción del tamaño mioma (eficacia).
- tiempo total de hospitalización y frecuencia de readmisión tras alta, y motivos de la urgencia (eficiencia).
- complicaciones (grado) y tiempo en incorporarse a su vida diaria (seguridad).

Resultados:

- el éxito clínico para las pacientes sometidas a embolización, basado en el cese de la hemorragia, fue de un 86%.
- el tiempo promedio de hospitalización para el grupo 1 fue 4, 14 días más corto que en el grupo 2.
- en 10 de las 40 pacientes (25%) que se sometieron a embolización experimentaron complicaciones menores (ingreso por cuadro de dolor post-embolización), en contraste con 4 de 20 (20%) que se sometieron a HT que sufrieron complicaciones mayores (ingreso por anemia severa que requirieron transfusión).

Conclusión:

comparada con la HT, la embolización es más segura y efectiva como tratamiento de los miomas con sangrado, ya que necesita menor tiempo de hospitalización y presenta menor cantidad de complicaciones mayores.

Resumiendo los resultados de la embolización: (dependiendo de los estudios)

- en general se habla de un 87-90% de cese de la hemorragia y clínica asociada al mioma.
- 85-90% disminución del tamaño del mioma en un 22-60% del volumen.
- 33% reducción del 100% tamaño uterino.
- En cuanto a hemorragia y dolor.
12% mejoría ligera

50% mejoría significativa

38% remisión completa

Otras indicaciones ginecológicas de embolización: hemorragia post-parto, embarazo, ectópico, neoplasia de cérvix, y síndrome congestivo pélvico.

OTROS TRATAMIENTOS

- Vaporización del fibroma (vía histeroscópica).
- Ablación con láser a través de la piel, guiada mediante RNM: consiste en introducir 4 agujas a través de la piel con anestesia local; las agujas se ubican dentro del mioma guiadas por RNM. Luego se insertan fibras láser a las agujas y se destruye el mioma por energía térmica. Se va obteniendo imágenes a tiempo real por RNM, evitando el daño del tejido adyacente en función de los cambios de color en la imagen de RNM.
- Coagulación laparoscópica (miolisis): previo tratamiento con análogos, vía laparoscópica, se coagulan o se realiza lisis con láser Nd: YAG.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ariana D'Angelo and coll. Spontaneous multiple pregnancy after uterine embolization for uterine fibroid: case report. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, 2003; 110 (2): 245-6.
2. Wang H. and coll. Successful term pregnancy after bilateral uterine artery embolization for postpartum hemorrhage. Obstetrics and Gynecology, 2003; 102(3): 603-4.
3. Pregnancy after embolization of uterine myoma. Report of 12 cases, Herni Ravira. Fertility and Sterility, 2000; 73 (6): 1241-43.

PATOLOGÍA MAMARIA

Aitziber Elvira

ENFOQUE CLÍNICO

1. Nódulo mamario

Es el motivo de consulta más frecuente (65-75%) y de hecho es la forma más frecuente de aparición del cáncer de mama. Es imprescindible una anamnesis detallada así como una exploración minuciosa, valorándose el número, tamaño, forma, consistencia y movilidad, observar el complejo areola - pezón y diferenciar entre inversión del pezón (puede vencerse con las maniobras exploratorias) y la retracción del pezón (está fijo y no puede ser evertido).

MANEJO:

Las pruebas diagnósticas se pedirán en función de la edad. En las más jóvenes (menores de 30 años) se solicitará ecografía y en las mayores de 30 años se añadirá mamografía.

Ecográficamente las lesiones pueden ser quísticas o sólidas. En el caso de lesiones quísticas, se observa una imagen anecógena, con anillo regular, bien definido y con refuerzo posterior. Si existe proliferación de la pared, ecos interiores o septos, paredes engrosadas o pérdida del refuerzo acústico posterior, no cumple los criterios de benignidad y se denomina quiste complejo, debe ser estudiado histológicamente.

Se realizará PAAF cuando sean palpables, de gran tamaño o causen molestias.

En caso de quistes complejos, masas que persistan al PAAF o quiste de contenido hemático se realizará cirugía.

En caso de lesiones sólidas, es necesario diferenciar entre benignas o malignas. La ecografía del cáncer de mama se manifiesta por lesiones hipoeecogénicas mal delimitadas, con atenuación posterior del sonido. En este caso será necesario valorar PAAF, trucut o biopsia quirúrgica.

Ante un nódulo palpable irregular, duro, mal delimitado y fijo a estructuras vecinas, debemos descartar siempre un cáncer de mama.

2. Dolor mamario

El origen de dicho dolor puede ser mamario o extramamario.

El de origen mamario a su vez, puede ser cíclico, llamado mastodinia, está asociado al Sd. Premenstrual o no cíclico, causados por cambios fibroquísticos, fibroadenomas, mastitis, galactoforitis y traumatismos.

La patología mamaria maligna se presenta de esta forma en el 10% de los casos y suele venir acompañada de una exploración sospechosa.

El dolor de origen extramamario puede ser parietal, radicular e idiopático (que incluye el de origen medicamentoso, psicológico...)

MANEJO:

Si el dolor es cíclico y la exploración es normal, hay que tranquilizar a la paciente. En los demás es importante tener sospecha de benignidad o malignidad clínica para poder valorar así la urgencia de las pruebas diagnósticas.

3. Secreción mamaria

Sólo un 2% de las mujeres con cáncer de mama presentan este síntoma (10,5% si la telorrea es espontánea unilateral y uniorificial). Podemos clasificarlas según su origen, su color, la causa y la Uni/Bilateralidad.

Las patologías mamarias que pueden presentar secreción son:

- Papiloma intraductal, papilomatosis intraductal múltiple, alteraciones fibroquísticas, ectasia ductal, galactoforitis crónica y carcinoma intraductal.

MANEJO:

La adecuada anamnesis es fundamental: edad, sexo, historia ginecológica, endocrinopatías, toma de fármacos y una adecuada exploración. Se debe realizar una citología de la secreción, pero es necesario tener en cuenta el alto número de falsos negativos (hasta 30%). La mamografía no aporta demasiados datos. La galactografía está indicada especialmente en casos de secreción espontánea, unilateral y uniorificial. También debe solicitarse una ecografía y analítica hormonal.

4. Lesiones mamarias no palpables

El Colegio Americano de Radiólogos (ACR) elaboró el BIRADS (Breast imaging reporting and data system). Se trata de una clasificación pronóstica de las lesiones no palpables. Se clasifica por categorías:

Categoría 1: Normalidad.

Categoría 2: Benignidad.

Categoría 3: Lesión probablemente benigna (malignidad en <2% de los casos).

Categoría 4: Lesión sospechosa de malignidad (>20%). Lesiones estrelladas, nódulos irregulares o microcalcificaciones sospechosas.

Categoría 5: Maligna (>85%). Suelen ser tumoraciones con microcalcificaciones o con afectación de la piel.

- Se consideran criterios de benignidad la hiperecogenicidad, la forma elíptica regular, con lobulaciones grandes y una cápsula fina.
- Se consideran criterios de sospecha: la espiculación ecográfica, los márgenes angulados, la microlobulación, la ramificación a un conducto, un diámetro anteroposterior mayor que el transversal, sombra posterior, la hipoecogenicidad intensa y las microcalcificaciones sospechosas (agrupadas, de distinto tamaño, densidad y forma).

MANEJO:

- BIRADS II: Control clínico-radiológico periódico.
- BIRADS III: Se puede realizar controles a corto plazo (6 meses) o estudios complementarios. En caso de quiste simple, control. En caso de quiste complejo se debe realizar estudio citológico con/sin pneumoquistografía. Si no existen datos concluyentes, es necesario biopsia. En caso de lesión sólida realizar estudio radiológico y citológico. Si no cumple criterios de benignidad, biopsia.
- BIRADS IV, V: Biopsia, ya sea con arpón o guiada por esterotaxia.
- Microcalcificaciones: Son características de benignidad las calcificaciones groseras, grandes, redondeadas y fácilmente visibles. En ellas es necesario sólo control radiológico. Las de características malignas, antes descritas, requieren biopsia quirúrgica localizada con arpón.
- Distorsión arquitectural: Si se observa una distorsión verdadera, realizar PAAF y biopsia quirúrgica salvo que coincida con una zona de cicatriz postquirúrgica.

5. Lesiones cutáneas de la mama

La mama, al estar recubierta por la piel, puede presentar todo tipo de patología dermatológica al igual que en el resto del cuerpo. A destacar:

- Enfermedad de Paget de la mama: Se inicia como una erosión de la piel, que forma placas de eczema, eritematosas, exudativas, descamativas y costrosas, que incluso pue-

den desbordar la areola e invadir la piel de alrededor. Se acompaña de prurito. Suele asociarse a un adenocarcinoma ductal subyacente.

- Una retracción del pezón, asociada a eczema y tumor retroareolar debe hacernos sospechar cáncer de mama.

CAMBIOS FIBROQUÍSTICOS DE LA MAMA. HIPERPLASIA EPITELIAL

El riesgo de cáncer de mama está relacionado con la presencia de hiperplasia epitelial. Los cambios suelen ser multifocales y bilaterales.

Las lesiones que implican un mayor riesgo de desarrollo de cáncer son:

Existencia de proliferación: Hiperplasia epitelial, ductal o lobulillar, adenosis esclerosante y lesiones papilares intraductales.

Presencia de atipias.

La clínica es inespecífica. Dada su influencia hormonal, los síntomas suelen disminuir en 1-2 años tras la menopausia. Generalmente se manifiesta como dolor mamario cíclico o mastodinia. También se observa induración y en ocasiones nódulos o quistes ante los cuales hay que actuar mediante exploración, pruebas de imagen e histología.

Influencia de la THS: Un estudio retrospectivo publicado en el 99 por Dupont y Page, llega a la conclusión de que no hay aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres diagnosticadas previamente de cambios fibroquísticos proliferativos en la premenopausia. Sin embargo, las pacientes postmenopáusicas que posteriormente a la toma de THS presentan cambios proliferativos deben suspender el tratamiento y efectuar un estudio de la mama.

PROCESOS INFLAMATORIOS DE LA MAMA O MASTITIS

1. Mastitis agudas

Mastitis puerperal: tratamiento con doxiciclina.

Mastitis neonatal: tratamiento con doxiciclina.

Otras mastitis: Tratamiento con Amoxicilina - clavulánico.

Linfangitis mamaria: Infección de los conductos linfáticos superficiales de la mama, fiebre, malestar general y dolor. El tratamiento es con medidas locales, antibióticos y antiinflamatorios.

2. Mastitis crónicas

Mastitis crónica piógena: Plantea problemas de diagnóstico diferencial con la neoplasia, siendo preciso en algunos casos la toma de biopsia para llegar a un diagnóstico preciso. Suele requerir resección amplia del proceso inflamatorio hasta llegar a tejido sano.

Necrosis grasa. Al igual que la anterior puede resultar difícil su diferenciación con el carcinoma, por lo cual a veces también requiere biopsia. Si se excluye, no es necesaria la cirugía, ya que es una lesión que tiende a regresar de forma espontánea.

Otras: Granulomatosa, tuberculosa, sarcoidosis, sífilis, actinomicosis, galactoceles...

3. Procesos inflamatorios del complejo areola pezón

Galactoforitis: Su tratamiento se basa en calor local y antibioticoterapia. En ocasiones tiende a la cronicidad, sobre todo cuando está asociado a umbilicación del pezón, ante lo cual está indicada la cirugía mediante la técnica de Prats.

Técnica de Prats: Se trata del tratamiento de elección en la fistulización periareolar recidivante. Ésta tendría su patogenia en las estasis de secreciones en un conducto galactóforo distal. La umbilicación del pezón, según los autores, se encuentra en la mayoría de los casos, y ésta podría ser la causa de la dificultad de drenaje. Algunos autores señalan una metaplasia escamosa de los senos lactíferos del ducto distal, provocando una obstrucción por los detritus queratinicos y como consecuencia la sobreinfección. Posteriormente existiría una extravasación del líquido, inflamación y drenaje hacia una zona débil como es la periareolar. La bilateralidad no es infrecuente. Pats en 1976 describe su técnica y utiliza la galactografía en el diagnóstico obteniendo buenos resultados tanto médicos como estéticos.

LINFADENECTOMÍA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA

(Resultados de la fase de validación)

El ganglio centinela (GC) se define como la primera estación de drenaje ganglionar de la lesión primaria. Por lo tanto tiene mayor probabilidad de tener la metástasis.

La linfadenectomía axilar en los pacientes con cáncer de mama tienen una alta morbilidad. Además, cuando el tamaño tumoral es menor o igual a 1 cm, las adenopatías axilares son negativas en un 85% de los casos, con lo cual, la linfadenectomía vale para verificar la estadificación. Para ello se ha desarrollado la técnica del ganglio centinela.

Es un estudio realizado en 190 pacientes en los que se trata de evaluar si un ganglio centinela negativo es factor pronóstico de la axila sin enfermedad.

Los criterios de inclusión son: Tamaño tumoral <5cm, no adenopatías, no cirugía ni RT ni QT, no estar embarazada, ni lactancia y no presentar tumor multicéntrico.

Se realizó la inyección peritumoral de albúmina marcada el día anterior y la linfogammagrafía, evidenciando el drenaje del tumor y la localización del ganglio centinela. Se realizó también la técnica del colorante 20 minutos antes de la intervención a nivel subcutáneo peritumoral. Después se buscó el GC mediante sonda gammagráfica portátil y visión directa por el azul del colorante y se extirpó, realizando posteriormente el vaciamiento axilar para comprobación.

La tasa de falsos negativos ha sido del 5,43%, es decir, en 5 de 23 pacientes, en los que el GC era negativo había afectación de los demás ganglios.

Aunque la identificación por la técnica única se considera una técnica apropiada se ha comprobado que con la técnica combinada se obtienen el 100% de los CG con lo que minimiza el número de falsos negativos.

El GC se localiza más frecuentemente en la axila pero puede encontrarse en la cadena mamaria interna.

No se ha observado recidiva en las que obteniéndose GC negativo y sin ningún tratamiento adicional (tampoco LA), se realizó un seguimiento de 4 años.

Como conclusión, se trata de una técnica útil y sencilla, que disminuye la morbilidad y el gasto hospitalario ya que se puede hacer con anestesia local.

MARCADORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS EN CÁNCER DE MAMA

Los factores pronósticos nos dan información de la tendencia evolutiva favorable o desfavorable. Entre ellos están los receptores de estrógenos y progesterona, la presencia o ausencia de ganglios afectados, el tamaño del tumor y la amplificación de HER -2/nev. De ellos el más importante es el estado de los ganglios regionales.

Los factores predictivos nos orientan también sobre la respuesta al tratamiento. Los receptores hormonales tienen buena respuesta al tratamiento hormonal, el HER -2/nev tiene mala respuesta al tamoxifeno y a CMF y buena respuesta a antraciclinas, vinorelbina, taxanos...

Otros factores como el grado histológico y el porcentaje de células en división (ki 67) son también importantes predictores. Existen otros factores que por sí solos no tienen valor demostrado por ahora, pero se ha observado que sí influyen en conjunto: son la alteración del mecanismo p53, p27, p21, bcl-2 y presencia de catpsina D.

La expresión de receptores positivos de estrógeno y progesterona se asocia a un mejor pronóstico, incluso cuando no son tratados con tratamiento hormonal.

Con respecto al grado histológico, la clasificación más utilizada es la de Van Nuys que distingue 3 grados histológicos.

Todos estos factores nos ayudarán a identificar aquellas pacientes de alto riesgo y a tratarlas más selectivamente, eligiendo la terapia adyuvante según las características propias del tumor (fenotipo tumoral).

BIBLIOGRAFÍA

- Sáinz Bueno JA, Sánchez Sevilla M. Enfoque clínico de la patología mamaria. Cienc Ginecol 2004; 1: 10-20.
- Torrecabota J, Tejedor A. Cambios fibroquísticos de la mama. Hiperplasia epitelial. Cienc Ginecol 2004; 1: 21-26.

- Torrecabota J. Amengual E. Patología tumoral benigna. Patología intraductal. Cienc Ginecol 2004; 1: 27-32.
- Medina M, Dueñas B. Procesos inflamatorios de la mama. Cienc Ginecol 2004; 1: 33-39.
- Sabaté J. Puesta al día en el diagnóstico por imagen en el cáncer de mama. Cienc Ginecol 2004; 1: 71-79.
- Armando E. Giuliano. Enfermedad mamaria benigna. Ginecología de Novak: 532-533.
- Möller. Casos en radiología de mama. 1998. Edit. Marban.
- Ribera M, Culell P. Técnica de Prats: Tratamiento de elección en la fistilización peria-reolar recidivante. Rev. Senología y patol. Mam.1990: 155-157.
- Escudero de Fez M^aD, Vázquez C. Linfadenectomía selectiva del ganglio centinela en cáncer de mama: resultados de la fase de validación. Cienc Ginecol 2004; 2: 102-106.
- Valero Jiménez P, Pérez R. Marcadores pronósticos y predictivos en cáncer de mama. Cinc Ginecol 2004; 2: 113-120.

MANEJO DE LA LESIÓN NO PALPABLE DE LA MAMA

Aitziber Elvira

Introducción

La aparición en un examen radiológico rutinario de mama de una zona sospechosa, sin antecedentes clínicos previos, obliga a una serie de decisiones y cambios de actitud encaminados a la máxima aproximación posible al diagnóstico de la lesión y conseguir la mejor ayuda del patólogo para poder darle al terapeuta toda la información precisa sobre la etiología y la localización.

Como ayuda al diagnóstico radiológico se estudian revisiones sobre las patologías mas frecuentes que van a encontrarse en este tipo de alteración subclínica considerando el porcentaje de presentaciones malignas y benignas y su capacidad potencial de involución:

Malignización de hiperplasia y papilomas:

- Sin atipia: 2%
- Con atipia: 5%
- Con atipia y antecedentes familiares: 11%

Malignización de la adenosis: 3%

Malignización de quistes con proliferación intraquistica: 1%

Gracias a las características radiológicas y a la frecuencia de presentación de lesiones no palpables se puede llegar a un diagnóstico bastante correcto. Sin embargo, las técnicas intervencionistas y la alta tecnología parecen imprescindibles para la tipificación definitiva ayudando además al terapeuta en las localizaciones y a tomar decisiones de modificación del tratamiento sobre lesiones benignas susceptibles de involucionar.

El problema ante estas lesiones no es tanto la necesidad de disponer de una biopsia, sino cómo realizarla. Ante estas lesiones podemos hacer PAAF (punción y aspiración con aguja fina), punción con aguja gruesa, biopsia con sistema de vacío y/o biopsia quirúrgica con localizador. Es también importante ver qué guía se utiliza para realizar la biopsia, si es mamográfica o ecográfica. Hemos de reseñar, que en el caso de las microcalcificaciones es necesario obtener más cantidad de muestra que en los nódulos ya que las microcalcificaciones ocupan una pequeña parte de lo que es la lesión tumoral.

Punción aspiración con aguja fina

- Localización con proyecciones ortogonales. Posicionamiento con aguja fenestrada.
- El citólogo se encuentra allí mismo y comprueba en el momento si la muestra es suficiente. No se acepta la idea de que a los días llegue un informe designado muestra insuficiente.
- Posicionamiento con esterotaxia.
- Manual.

Si sólo se ve en una proyección, es necesario hacer esterotaxia a la rejilla fenestrada no sirve.

Las indicaciones son:

- Microcalcificaciones
- Densidad asimétrica
- Nódulo espiculado
- Nódulo definido sólido
- Distorsión estructural.

Si el resultado es muestra insuficiente, es necesario realizar una nueva PAAF o biopsia. Si el resultado es benigno, es necesario realizar seguimiento con mamografías. Si no existen criterios claros de benignidad o malignidad, hay que realizar biopsia quirúrgica. Si es maligna hay que hacer tratamiento definitivo. Es necesario tener en cuenta que con la PAAF, sólo obtenemos células. No podemos saber si es un *in situ* o un invasor.

Punción con aguja gruesa: bag-trucut

El diagnóstico percutáneo de las lesiones no palpables de la mama (LNP) es cada vez más necesario, en orden a alcanzar los siguientes objetivos:

- Evitar la cirugía en LNP con resultado benigno.
- Conseguir tratar quirúrgicamente en un solo tiempo las LNP malignas.
- Aplicar la linfadenectomía selectiva del ganglio centinela cuando esté indicado.

Tras unos años de utilización de la PAAF-Citología como única técnica de punción percutánea, hace unos 10 años surgió la técnica de Biopsia con Aguja Gruesa (BAG), sobre todo a partir de los trabajos publicados por Steve Parker. Se trata de un paso más hacia delante en el diagnóstico percutáneo de las LNP y actualmente es una técnica bien establecida, de validez y fiabilidad contrastadas, que sin duda mejora sustancialmente los logros de la PAAF-Citología, aunque sin desbancarla por completo. Supera a ésta porque mejora la Sensibilidad y Especificidad, así como reduce el porcentaje de muestras insuficientes o no valorables. Además, el diagnóstico histológico de muestras de BAG es más objetivo y seguro que el de la PAAF y menos dependiente de la experiencia del patólogo.

Por último (y muy importante) la BAG es capaz de establecer con seguridad el carácter infiltrante o intraductal de un tumor, lo que es imposible para la PAAF.

En nódulos y densidades presenta resultados semejantes a los de la biopsia asistida por vacío (BAV), a la que aventaja en precio. La BAV supera a la BAG en microcalcificaciones.

Técnica

La BAG de LNP puede ser realizada bajo guía estereotáxica (mamográfica) o bien bajo guía ecográfica. En condiciones de asepsia relativa, se localiza la LNP con la esterotaxia o con el transductor ecográfico. Se señala el punto cutáneo de acceso y se inyecta un anestésico, primero superficialmente y luego en profundidad, hacia la lesión. Tras esperar unos minutos, se realiza una incisión cutánea de unos 2-3 mm con una hoja de bisturí. Se introduce la aguja (en general, de 14 gauges), se accede a la LNP y cuando la punta llega a la lesión se realiza el disparo automático. La aguja debe ser extraída cada vez para obtener la muestra y colocarla en formol. Los cilindros deben ir al fondo del formol, si quedan en la superficie pueden ser grasa. La técnica será más segura cuantos más cilindros de tejido extraigamos, pero habitualmente 3-5 muestras suelen ser suficientes.

Es aconsejable obtener imágenes que muestren la aguja en el interior de la LNP, a fin de demostrar la precisión del acceso.

Al finalizar la prueba, realizaremos una compresión de unos cinco minutos, colocaremos unas tiras aproximadoras en la incisión y un apósito adhesivo. Tenemos por costumbre revisar este apósito media hora más tarde y aconsejar a la paciente no desarrollar trabajo físico hasta el día siguiente.

Indicaciones

En general, cualquier LNP detectable por Mamografía o Ecografía (RMN). La punción deberá ser dirigida por la técnica de imagen que la visualice y reconozca con mayor seguridad, teniendo en cuenta que la ecografía es capaz de acceder a zonas muy difíciles para la esterotaxia (regiones muy posteriores, axilares).

La indicación principal es en lesiones nodulares o densidades visibles por ultrasonidos, ya que en grupos de microcalcificaciones se necesitan muchos cilindros, lo que alarga la prueba y la hace tediosa, además de producir resultados menos fiables. En estos casos, la BAV es sin duda más cómoda, fiable y segura.

Si el grupo de trabajo posee experiencia suficiente y buenos resultados, la BAG puede ser sustituida por la PAAF en determinadas circunstancias, tales como:

- LNP Birads-5 muy claramente malignas e infiltrantes (nódulos espiculados).
- LNP Birads-3 de aspecto muy benigno en pacientes jóvenes, como alternativa al mero seguimiento radiológico a 6, 12 y 24 meses.

Incluso la PAAF puede ser preferible a la BAG en algunos casos poco frecuentes tales como:

- LNP que presentan duda sobre su naturaleza sólida o quística.
- LNP probablemente inflamatorias, tales como abscesos retroareolares.

Contraindicaciones y dificultades

Son muy escasas. Estarían relacionadas con enfermedades psiquiátricas o deficiencias mentales graves, que hagan imposible la realización de la prueba con anestesia local.

Las discrasias sanguíneas graves se han de preparar previamente, de acuerdo con el departamento de hematología. En algunos de estos casos es preferible la biopsia quirúrgica con análisis intraoperatorio.

Las LNP de tamaño muy pequeño pueden ser complicadas de llevar a cabo, sobre todo por ecografía, donde la resolución puede resultar insuficiente para un acceso perfecto y seguro.

Las LNP de localización muy posterior, próxima al músculo pectoral, pueden resultar igualmente difíciles de puncionar. Algunas de éstas (en torno al 2%) deberán ser sometidas a biopsia quirúrgica como primera prueba diagnóstica.

Resultados

En las series publicadas por autores con suficiente experiencia y también en las de nuestra unidad, los resultados son excelentes. La sensibilidad oscila entre el 95 y el 98% y la especificidad es del 100%.

Después de conocer el resultado, ha de ser sometido a un análisis de correlación radio-patológica, a fin de asegurar que la prueba se realizó de manera adecuada y no nos hallamos ante un posible falso negativo.

Si el resultado es de hiperplasia atípica, carcinoma lobulillar *in situ*, cicatriz radial o lesión papilar atípica, se debe indicar siempre una biopsia quirúrgica.

Complicaciones

Son muy escasas y de poca entidad, similares a cualquier otro método de biopsia percutánea. Se reducen a la posibilidad de un hematoma o pequeña hemorragia secundaria a la punción (2%), infección de la zona (menos de uno por mil) y las más raras todavía de Neumotórax y desplazamiento epitelial.

Conclusión

La BAG es una técnica de punción percutánea ampliamente contrastada, muy segura y eficaz en el diagnóstico de LNP y con complicaciones muy escasas y de poca importancia.

Requiere experiencia por parte del radiólogo. En este momento, se considera primera elección en lesiones nodulares y densidades asimétricas. La ecografía es la técnica de imagen más adecuada pero la BAG puede también ser dirigida por estereotaxia en LNP visibles por mamografía.

BIOPSIA DIRIGIDA CON ASPIRACIÓN ASISTIDA

Los datos estadísticos indican que entre un 20-40% de las lesiones mamaria no palpables, son malignas. Las limitaciones diagnósticas de la punción aspirativa con aguja gruesa, así como que un elevado porcentaje de las biopsias quirúrgicas son realizadas sobre lesiones benignas, han propiciado el desarrollo de técnicas de biopsia mínimamente invasiva que con la máxima fiabilidad diagnóstica ofrezcan comodidad, rapidez de ejecución, precisión y accesibilidad a las lesiones. (Según el autor, evita el 75-80% de las biopsias quirúrgicas).

La biopsia esterotáxica digital con aspiración asistida cumple estos requisitos. Se puede realizar en equipos en posición bipe o en mesas en posición prono. Estas son las que más aceptación han tenido en el mercado.

Las agujas para la obtención de muestras tienen características diferentes en dependencia de su procedencia comercial, pero todas tienen en común que el corte del tejido se realiza mediante la aspiración del tejido mamario a una cámara hueca con resección de una cuchilla circular. El diámetro de los cilindros oscila en dependencia del diámetro de la aguja, oscilando entre los 8 G y los 11 G.

Las indicaciones de la biopsia con aspiración asistida son fundamentalmente las microcalcificaciones si bien las distorsiones arquitectónicas, las asimetrías y los nódulos, pueden ser tributarias de esta aplicación. Las lesiones no palpables Birads 5 de tamaño pequeño y aspecto radiológico intraductal pueden ser una excepción a esta biopsia, recomendando directamente la resección quirúrgica.

Existen limitaciones para su realización como pueden ser la imposibilidad en el posicionamiento de la paciente (generalmente en edades muy avanzadas), las mamas pequeñas, las lesiones muy superficiales, muy posteriores o muy axilares.

MARCAJE PREQUIRÚRGICO

La mamografía es una técnica de diagnóstico muy sensible aunque poco específica, por lo que por sí misma no puede probar que una lesión visible es un cáncer de mama. Una lesión mamográfica de carácter sospechoso siempre necesita de una biopsia para confirmar el diagnóstico. Desde hace años, la biopsia quirúrgica escisional ha sido la opción tradicional, y muy probablemente la más utilizada, para conseguir este propósito, aunque actualmente se está viendo sustituida por los métodos de biopsia percutánea. Cuando una

lesión sospechosa es detectada y tras el estudio pertinente se decide cirugía, es preciso dirigir la biopsia escisional mediante la colocación de un marcador que permita al cirujano identificar el lugar de la lesión y poder así garantizar su extirpación.

Procedimientos en los que es necesario realizar un marcaje previo a la cirugía para asegurar su extirpación:

- Biopsia quirúrgica dirigida de lesiones no palpables.
- Marcaje para cirugía conservadora.
- Lechos de biopsia percutánea sospechosos.
- Carcinoma tratado con Quimioterapia Neoadyuvante.

Dispositivos o técnicas de Marcaje:

- Guía metálica ("arpones") - HOMMER doble.
- Clips metálicos.
- Suspensión de carbón.

Sistemas de Guía:

- Radiológica, mediante compresor fenestrado.
- Radiológica, mediante galactografía.
- Radiológica, mediante dispositivos de Estereotaxia.
- Ecográfica.
- Resonancia Magnética (RM).
- La esterotaxia no se utiliza para marcar porque la descompresión puede modificar la posición del arpón.

1. Biopsia quirúrgica dirigida

Generalmente se utilizan unos dispositivos metálicos de marcaje, comúnmente denominados "arpones", que implantados en la mama a través de la lesión, mediante la guía radiológica, ecográfica o incluso por RM, proporcionan al cirujano una orientación imprescindible para la resección de una mínima cantidad de tejido que incluya la lesión sospechosa. Para la colocación del "arpón", mediante la guía radiológica en un aparato de mamografía convencional, se utiliza un compresor fenestrado con una demarcación alfanumérica que nos proporciona las coordenadas de situación de la lesión, siendo muy sencillo colocar el dispositivo de marcaje con el que la paciente a continuación será enviada al quirófano.

Esta técnica es la más utilizada para el marcaje preoperatorio de los grupos de microcalcificaciones sospechosas y las áreas de distorsión parenquimatosa. Sin embargo, en el caso de las masas, generalmente bien visibles en ecografía, se puede utilizar la guía ecográfica, ya que es más confortable, no utiliza radiaciones ionizantes y permite en todo momento un control en tiempo real de la colocación del dispositivo localizador. En el caso de lesiones solo visibles por RM existen actualmente dispositivos que permiten su localización por esta técnica con guías de material no ferromagnético.

En el caso de lesiones detectadas por galactografía, tradicionalmente se ha utilizado la tinción con Azul de metileno. Sin embargo, en nuestro medio preferimos la localización mediante guías metálicas en situación intraductal, que nos proporcionan un resultado mucho más preciso.

La inyección de una suspensión de carbón es un sistema menos utilizado y tiene por objeto efectuar un "tatuaje" de la lesión y su trayecto en la mama, de modo que facilita al cirujano su extirpación. Aunque la técnica precisa de un mayor nivel de entrenamiento por parte del cirujano, tiene la ventaja de ser más barata. Una vez obtenida la pieza quirúrgica mediante la extirpación del tejido mamario alrededor del dispositivo de marcaje empleado, es imprescindible la realización de una radiografía de la misma con el fin de asegurarse de la correcta extirpación de la lesión sospechosa detectada en la mamografía. La pieza quirúrgica, adecuadamente identificada, debe enviarse posteriormente al Servicio de Anatomía Patológica para su definitivo estudio.

La seguridad de la técnica es muy alta en manos experimentadas, siendo el porcentaje de fallos muy bajo, generalmente inferior al 5%. En nuestro hospital, con más de 1.200 biopsias quirúrgicas realizadas con esta técnica en el periodo 1984-2004, el porcentaje de fallos ha sido del 4,5%.

2. Marcaje para cirugía conservadora

Tras la confirmación de la naturaleza maligna, mediante biopsia percutánea, de una lesión sospechosa no palpable y la posterior decisión de cirugía conservadora, es necesario también el marcaje del tumor para conseguir una extirpación de tejido que asegure en lo posible la obtención de una pieza con los bordes libres de tumor. La técnica es en esencia la misma que se ha descrito en el apartado anterior, aunque es conveniente incluir en la misma el trayecto de la aguja empleada en la realización de la biopsia percutánea.

3. Lechos de biopsia percutánea

Con el amplio desarrollo de las técnicas de punción para biopsia percutánea, fundamentalmente las agujas automáticas de trucut de 14G y el sistema de biopsia asistido por vacío (Mamotomo) con agujas de 8G y 11G, en ciertas situaciones en las que se logra una extirpación completa de la lesión con un posterior diagnóstico histológico que puede ser cuestionable, como son los casos de hiperplasia atípica, carcinoma intraductal, carcinoma lobulillar in situ, tumor papilar o tumor Filloides, es necesario el marcaje del lecho de biopsia percutánea para su posterior identificación radiológica o ecográfica con el fin de asegurar la extirpación quirúrgica del mismo, debido al significativo porcentaje de casos de infravaloración histológica que conllevan estos diagnósticos histológicos en la biopsia percutánea, fundamentalmente si se trabaja con las agujas de trucut.

Generalmente se emplean pequeños dispositivos metálicos (clips) no ferromagnéticos para que no perturben posteriores estudios con RM, que se introducen mediante cánulas diseñadas al efecto a través de la aguja del mamotomo o independientemente, utilizando la guía radiológica o ecográfica, aprovechando para la identificación del lecho de biopsia el pequeño hematoma resultante tras la punción.

Nuestra experiencia se basa en la utilización de clips metálicos que colocamos sistemáticamente en todos los casos antes mencionados, tras la realización de una biopsia con guía ecográfica o estereotáxica.

4. Marcaje para quimioterapia neoadyuvante

Finalmente, con el desarrollo de la técnica de quimioterapia neoadyuvante es necesario el marcaje del carcinoma, diagnosticado previamente mediante biopsia percutánea, ya que existe un significativo número de casos (mayor del 50% en algunas series) en las que es posible conseguir una remisión clínico/radiológica completa o casi completa de la lesión tras el tratamiento con quimioterapia.

En nuestro centro hemos efectuado mas de 75 marcajes de tumores previos a neoadyuvancia mediante la utilización de un pequeño arpón metálico que se aloja con guía ecográfica en el centro de la lesión. En mas del 45% de los casos la colocación de este arpón fue muy útil o imprescindible para la correcta identificación del lecho tumoral con vistas a la cirugía conservadora.

Indicación actual de la biopsia quirúrgica

Ante toda lesión mamaria no palpable se debe realizar:

1. Una descripción detallada del hallazgo mamográfico, que debe efectuarse siempre dentro de la terminología BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System)
2. Clasificación de éstas lesiones en categorías BIRADS, con implicaciones pronósticas.
3. Estudio histológico de las lesiones indeterminadas o sospechosas.

Hoy en día existe la posibilidad de ofrecer a la paciente métodos diagnósticos diversos y personalizados: desde el seguimiento clínico estrecho hasta la cirugía con finalidad diagnóstica. Entre ambos extremos se disponen de diversas técnicas según el tipo, lugar y extensión de la lesión, así como las dimensiones de la mama y el grado de sospecha.

Los controles seriados, la PAAF, métodos microinvasivos como la core biopsia y la biopsia asistida por vacío (mamotomo), y biopsia escisional percutánea con ABBI y SITE-SELEC tienen un denominador común: son métodos única y exclusivamente diagnósticos, que sólo en algunos casos pueden resultar terapéuticos, no tienen por objetivo extirpar radicalmente la lesión, sino llegar al diagnóstico más preciso de la misma. La biopsia radioquirúrgica es la única que puede ser a la vez diagnóstica y terapéutica con una sensibilidad cercana al 100%.

INDICACIÓN ACTUAL DE LA BIOPSIA RADIOQUIRÚRGICA

Las técnicas microinvasivas y la biopsia escisional percutánea tienen alta sensibilidad pero presentan una serie de limitaciones en el diagnóstico que obligan a una biopsia radioquirúrgica. Sus indicaciones actuales son:

1. Diagnósticos histológicos en la biopsia:

- 1.1 Sobrediagnóstico de hiperplasia ductal atípica (HDA) y de carcinoma ductal *in situ* (CDIS)

1.2. Diversos estudios han demostrado que hasta en un 50% de las lesiones diagnosticadas de HDA en muestras obtenidas por core biopsia, resultaron ser carcinomas en la pieza quirúrgica y un 20 % de las lesiones diagnosticadas de CDIS presentaron focos de invasión. Con el empleo del mamotomo los estudios demuestran una mayor especificidad, encontrando carcinoma en el 18% de las muestras obtenidas e informadas de HDA.

La tasa de subdiagnóstico de carcinoma está en relación con el tamaño de la muestra histológica. En una muestra pequeña existe dificultad de distinguir la HDA del CDIS y además pueden pasar inadvertidos focos de microinvación o de invasión si el diagnóstico se trata de un CDIS. Jackman demostró en un estudio que cuando se obtuvieron hasta 10 muestras por lesión la tasa de subdiagnóstico fue similar para ambos métodos (50% core biopsia vs. 44% mamotomo). Obteniéndose más de 10 muestras por lesión, se observó una disminución significativa de la tasa de subdiagnósticos con mamotomo al 10%, mientras de por core biopsia sólo disminuyó un 43%. Tanto el diagnóstico de HDA como de CDIS fue encontrado más frecuentemente cuando la lesión radiológica eran microcalcificaciones en relación a las masas (33% vs.5%).

Otras cuestión planteada en estos casos es la afectación de los márgenes en casos de extirpación de lesiones con ABBI o SELET-SITE. Por eso en lesiones mayores de 1 cm el porcentaje de afectación de márgenes aumenta y en esos casos deberían utilizarse otras técnicas diagnósticas o terapéuticas.

1.2. Fibroadenomas con marcada celularidad

El fibroadenoma al igual que el tumor phyllodes es un tumor fibroepitelial, constituido por un estroma proliferante, hipercelular y unos ductos relacionados con el estroma. Aunque existen rasgos clínicos que ayudan a establecer el diagnóstico diferencial entre ambos, el diagnóstico definitivo debe de ser histológico. El dato fundamental en el examen microscópico del fibroadenoma es el grado de celularidad del estroma, variable de caso a caso, por lo tanto en lesiones evidentemente hipercelulares se debe plantear la existencia de un tumor phyllodes, más aún si ese estroma pierde su íntima relación con los conductos proliferantes y crece independientemente de ellos. El pronóstico de tumor *phyllodes* depende del número de mitosis y de atipias por campo de gran aumento y es bien conocida su potencial de recidiva local aún en caso de ser benignos y a distancia cuando son malignos (>15/10cmga).

1.3. Lesiones papilares benignas

El papiloma intraductal solitario es una lesión benigna, curable con cirugía local, que generalmente se manifiesta con secreción sanguinolenta por el pezón, que si es único no identifica a pacientes de mayor riesgo, algo que sí está demostrado para lesiones múltiples y que puede confundir con el carcinoma papilar. La mayoría de patólogos coinciden la difícil interpretación de las lesiones papilares en muestras pequeñas y su asociación con otro tipo de lesiones como la HDA. Además variaciones morfológicas pueden a veces dificultar el diagnóstico como el infarto, metaplasma escamosa, pseudoinfiltración en la base del papiloma por esclerosis y atrapamiento epitelial.

1.4. Lesiones esclerosantes

Son un grupo de lesiones, estrelladas, con centro fibroso, grado variable de proliferación y distorsión epitelial. Su aspecto radiológico y macroscópico cicatricial y estrellado es parecido al que presenta un carcinoma invasor. Además es frecuente su asociación con la hiperplasia ductal atípica o lobulillar, aumentando el riesgo de carcinoma hasta 6,7 veces, lo cual hace imprescindible una perfecta tipificación de estas lesiones.

2. Lesiones BIRADS V

Incluye lesiones altamente sospechosas de malignidad o malignas, con un valor predictivo para malignidad > 85%, ya que en caso de malignidad puede ser también terapéutica, aunque previamente sí pueden utilizarse otros métodos microinvasivos para diagnóstico.

3. Disociación radiológica-histológica

Debido a los falsos negativos obtenidos con la core biopsia se desarrollaron otros sistemas con agujas de mayor calibre y sin retirar la aguja para extraer tejido, obteniendo múltiples cilindros con una sola incisión en la piel. De esta forma la discordancia entre la imagen mamográfica y el resultado histológico es significativamente menor.

Si existen claros signos radiológicos de sospecha malignidad y la biopsia no es concordante se deberá realizar biopsia quirúrgica.

4. Material insuficiente para el diagnóstico

Aunque el tejido que se pueden extraer con las técnicas micro y mínimamente invasivas suele ser suficiente para un diagnóstico histológico y la realización de pruebas de inmunohistoquímica, a veces -por problemas técnicos o individuales de cada paciente- el material extraído no es válido para emitir un diagnóstico, como es el caso de punciones hemáticas.

En el caso de microcalcificaciones, el tejido mamario requerido para el diagnóstico es mayor, por la existencia de más falsos negativos. En estos casos es imprescindible demostrarlas en la radiografía de los cilindros.

5. Dificultades para la realización de otras técnicas

Las lesiones situadas en planos profundos, en la prolongación axilar y retroareolares y las mamas muy pequeñas, ofrecen dificultades para obtener muestras histológicas por procedimientos de biopsia por vacío o con ABBI. Las lesiones situadas en planos posteriores también dificultan su biopsia con core biopsia, ya que la aguja (Tru-cut) debe de atravesar la lesión.

TÉCNICA DE LA BIOPSIA QUIRÚRGICA

Tradicionalmente la biopsia radioquirúrgica se ha realizado localizando la lesión mamaria prequirúrgicamente mediante colorante o más frecuentemente con arpón.

Su metodología es sencilla y no deben de obviarse ninguno de los pasos: localización radiológica de la lesión por esterotaxia o ecografía y colocación del arpón, incisión en piel lo más cercano a la lesión, extracción de una sola pieza con la lesión centrada lo suficientemente amplia, marcaje de la pieza para su orientación, comprobación radiológica de la inclusión de la lesión en la pieza y estudio anatomopatológico de la misma habitualmente en diferido.

Otro sistema de localización de las lesiones no palpables de la mama es con sustancias radioactivas, al igual que en la técnica del ganglio centinela. En la técnica ROLL (Localización Radioguiada de las Lesiones de Mama no Palpables) para evidenciar el área mamaria a extirpar quirúrgicamente, se utilizan partículas coloidales con diámetro alto para evitar que se desplacen del punto de inoculación. El tecnecio se inyecta con control ecográfico o esterotáxico en el interior de la lesión mamaria y en la mesa operatoria con la ayuda de la sonda captante de radioactividad se identifica la lesión y es posible su extirpación. La ROLL permite la extirpación de la lesión centrada y con una mínima cantidad de tejido mamario, al mismo tiempo que ofrece una exéresis completa de la lesión en un 99,5% las dosis de radiactividad que utiliza la hace un procedimiento seguro tanto para el paciente como para el médico.

La biopsia quirúrgica guiada con arpón sigue siendo el método de referencia para obtener un estudio histológico, dado que permite la extirpación completa y no fragmentada de la lesión mamaria, con la posibilidad de poder evaluar los márgenes en la pieza, y además tiene valor terapéutico en el caso de tumores malignos. Entre los inconvenientes están su excesiva agresividad, ya que a menudo requiere su ingreso, anestesia general, deja importantes defectos estéticos, y su alto costo.

CONCLUSIONES

1. La biopsia radioquirúrgica, en manos experimentadas, constituye el método de referencia con el que comparar el resto de técnicas diagnósticas para lesiones no palpables de mama. Su sensibilidad es cercana al 100%.
2. A pesar de una tendencia innegable hacia una menor agresividad con las técnicas microinvasivas y la biopsia percutánea diferida, sigue teniendo su papel diagnóstico.
3. Deben extremarse las precauciones en su realización, ya que en la mayoría de los casos es también un procedimiento terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Congreso Nacional de Serología y Patología Mamaria. 2004. Zaragoza.

SENSIBILIDAD/ESPECIFICIDAD FRENTE A LA PROBABILIDAD PRE Y POSTPRUEBA EN EL MANEJO DE LA METRORRAGIA POSTMENOPÁUSICA

Amaia Oyarzabal

Los protocolos clínicos a menudo recomiendan sobre el uso de test diagnósticos. Generalmente estos test vienen definidos por la sensibilidad y especificidad y ninguno de estos dos parámetros es intuitivo ni fácilmente transferible a situaciones clínicas.

Sensibilidad: probabilidad de que el test me dé positivo, estando yo enfermo.

Especificidad: probabilidad de que el test me dé negativo, estando yo sano.

El uso de las probabilidades pre y post-prueba, permiten una selección e interpretación más racional de los test diagnósticos. Lo ideal sería que los protocolos clínicos relacionados con el diagnóstico, incorporaran esta información para facilitar la toma de decisiones.

Este artículo está realizado por la SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network), que es un grupo multidisciplinario que se encargó de la selección e interpretación de métodos diagnósticos en el manejo de la mujer con metrorragia postmenopáusica. Muestran la experiencia de la incorporación de probabilidades pre y post-prueba a dichos protocolos, para así facilitar la toma de decisiones entre médico y paciente.

LIMITACIONES DE LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

La metrorragia postmenopáusica representa uno de los motivos de consulta más frecuentes del ginecólogo debido a la necesidad de descartar un cáncer endometrial. El

método diagnóstico más evaluado es la ecografía vaginal con la medición de la línea endometrial (LE). Así, cuanto mayor sea la LE, mayor será la probabilidad de que la mujer presente un cáncer. La ecografía vaginal es un método atractivo de investigación inicial, ya que no es invasivo y es bien tolerado. La SIGN ha tenido que decidir si hay que recomendarlo como método de primera línea, y si es así, qué umbral diagnóstico recomendar.

Aunque la ecografía vaginal dé medidas de LE, los resultados hay que interpretarlos como + ó -, en función a un umbral determinado, así cada umbral tendrá su S y E.

EJEMPLO:

Mujer de 55 años que acude a su ginecólogo por metrorragia postmenopáusica. Se realiza una ecografía vaginal poniendo como umbral los 5mm (S: 91% y E: 58%).

Si el resultado de la ecografía es negativo, la mujer pregunta:

- Mujer: ¿esto quiere decir que no puedo tener cáncer?
- Médico: Es improbable. El test detecta de 100 cánceres a 91.
- Mujer: o sea que podría ser 1 de esos 9 cánceres que no se diagnostican....

Así tras un test negativo, nos gustaría saber el riesgo individualizado, es decir, la probabilidad que tiene la mujer de tener un cáncer. Sólo conociendo la S y E, no siempre queda claro si están justificados más investigaciones.

USO DE PROBABILIDADES PRE Y POST-PRUEBA

Para poder ofrecer una información más precisa, se debe usar el teorema de Bayes, que combina la probabilidad pre-prueba y el likelihood ratio para así obtener la probabilidad post-prueba.

- Probabilidad pre-prueba o prevalencia, cuantifica el porcentaje de pacientes que tiene la condición a estudio (ej.: proporción de mujeres con sangrados postmenopáusicos que tienen un cáncer).
- Likelihood ratio: se calcula partiendo de la S y E de la prueba:

$$\frac{\text{incidencia de test + en enfermas}}{\text{incidencia de test + en sanas}}$$

- Probabilidad postprueba: estima la probabilidad que tiene la paciente de tener la enfermedad tras la realización del test:
 - Probabilidad post-prueba positivo estima la probabilidad que tiene una paciente de tener una enfermedad, dando el test positivo.
 - Probabilidad post-prueba negativo estima la probabilidad que tiene una paciente de tener una enfermedad, dando el test negativo.

Resumiendo: la probabilidad pre-prueba de tener un cáncer se combina con el resultado del test realizado, para así estimar la probabilidad post-prueba de tener un cáncer.

EJEMPLO:

Volviendo a nuestro ejemplo, la probabilidad pre-prueba de esta mujer es del 10%.

Usando la ecografía vaginal con el umbral de 5 mm, las probabilidades post prueba son:

- probabilidad post prueba positivo: 19%
- probabilidad post prueba negativo: 1,7% (1 de cada 60)

Así podemos contestarle a la mujer, que dando la ecografía negativa, tiene un riesgo de 1/60 de tener un cáncer, de esta forma ofrecemos una información más clara. La duda sería ahora, si a la mujer y al ginecólogo, les parece suficiente esa probabilidad para considerar innecesaria la realización de más pruebas.

La incorporación de las probabilidades pre y post-prueba a los protocolos clínicos, puede permitir una selección e interpretación más racional de los test diagnósticos. Usando la probabilidad post-prueba, aportamos una estimación cuantificable de la probabilidad de tener la enfermedad.

La ecografía vaginal se puede valorar usando diferentes umbrales de LE, cada umbral tendrá su S y E. Usando las probabilidades post-prueba, podremos seleccionar el umbral más apropiado para nosotros.

- **Umbral de 5 mm:** S (91%) y E (58%).

Con una probabilidad pre-prueba del 10%, la probabilidad post-prueba negativa será: 1,7% (1 de cada 60)

- **Umbral de 3 mm:** S (98%) y E (53%).

Con una probabilidad pre-prueba del 10%, la probabilidad post-prueba negativa será: 0,4% (1 de cada 250), es decir que dando el test negativo, la mujer tiene 1 riesgo entre 250 de tener cáncer. Con esta probabilidad, seguro que la mujer y la ginecóloga se quedan más tranquilos y no ven la necesidad de recurrir a más pruebas.

En el desarrollo de estas recomendaciones, este grupo sugiere que tener <1% de probabilidad de tener un cáncer tras el resultado negativo de la prueba, sería suficiente para renunciar a la realización de otras pruebas diagnósticas. Lo ideal sería que la selección de los test diagnósticos se guiara por la aceptabilidad de los correspondientes probabilidades post-test.

CONCLUSIONES

- El uso de probabilidades pre y post-prueba permite una selección e interpretación más racional de los test diagnósticos.
- Los protocolos clínicos relacionados con el diagnóstico deberían incorporar de forma rutinaria esta información para mejorar la toma de decisiones.
- Se necesita más documentación epidemiológica sobre la prevalencia de la enfermedad, para tener así mejor información de probabilidades pre-prueba (teniendo en cuenta factores de riesgo, tipo de población estudiada...).

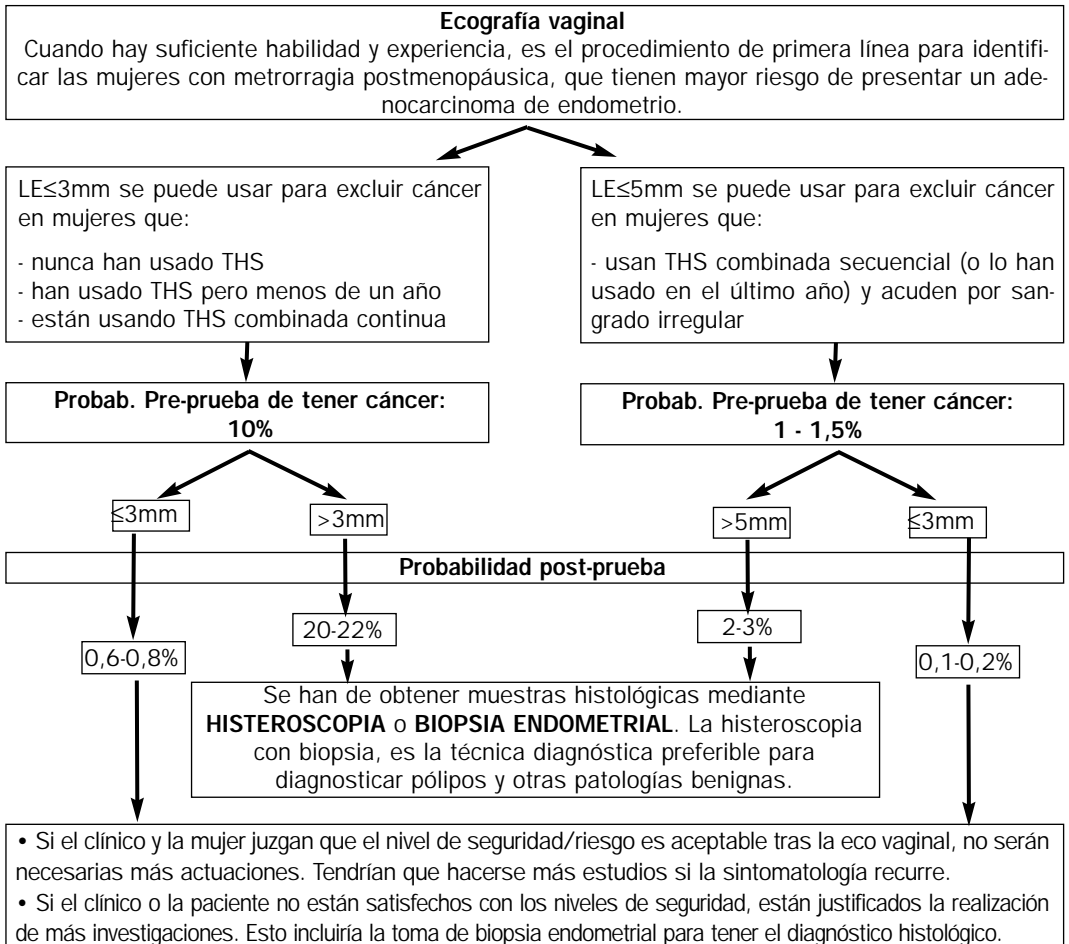
PROTOCOLO DEL SIGN EN LA INVESTIGACIÓN DE LA METRORRAGIA POSTMENOPÁUSICA

En toda mujer con metrorragia postmenopáusica o mujer en tratamiento con THS con sangrados anormales, el riesgo de presentar un adenocarcinoma endometrial es suficiente para recomendar su derivación para estudio.

En las mujeres con THS y sangrados anormales, preguntar:

- ¿cuándo ocurre el sangrado, en la fase estrogénica, o en la progestágena?
- ¿cuánto tiempo dura? ¿cuánta cantidad?
- ¿hubo periodo de amenorrea antes de iniciar la THS?
- ¿hay algún problema que sugiera fallo en el cumplimiento?
- ¿hay algún motivo para sospechar malabsorción intestinal?
- ¿está tomando algún otro fármaco?

El continuar o no con la THS previo a la investigación, depende de lo que quiera la mujer y del tiempo que tenga que esperar para el estudio. No hay motivos específicos para interrumpir la THS.



INVESTIGACIÓN:

En vista de que las mujeres en tratamiento con tamoxifeno tienen mayor riesgo de tener un adenocarcinoma endometrial, debe haber una mayor vigilancia de los sangrados. Sin embargo, la evidencia actual, no justifica el uso de ningún método (ecografía, histeroscopia, biopsia endometrial) en mujeres postmenopáusicas en tratamiento con tamoxifeno en ausencia de sangrado vaginal. Se deben evitar investigaciones innecesarias si hay un riesgo asociado a esas investigaciones.

El estudio endometrial en mujeres postmenopáusicas en tratamiento con TMX, sólo se debe realizar ante sangrados vaginales.

La ecografía vaginal no es tan eficaz a la hora de diferenciar el cáncer de los cambios incluidos por el TMX.

Es preferible la histeroscopia con biopsia como primera línea en la investigación de mujeres en tratamiento con TMX que acuden por metrorragia postmenopáusica.

BIBLIOGRAFÍA

- R. Foy, P. Warner: About time: diagnostic guidelines that help clinicians. Qual Saf Health Care 2003; 12: 205-209.

3. REPRODUCCIÓN Y ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA

DESÓRDENES EN EL DESARROLLO PUBERAL: PUBERTAD PRECOZ

Oihana Munduate

La pubertad consiste en un complejo proceso de desarrollo que culmina con la maduración sexual. Este periodo de transición comienza en la niñez tardía y está caracterizada por la maduración del eje hipotalámico-hipofisiario-gonadal o gonadostato, aceleración del crecimiento, desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y, finalmente, la capacidad fértil.

En él se producen múltiples cambios endocrinos que acompañan a los acontecimientos físicos. Los desórdenes en el desarrollo puberal pueden aparecer en cualquier etapa originando una pubertad precoz o tardía. Para entenderlos, diagnosticarlos y tratarlos, es preciso conocer el proceso de transformación normal.

INTRODUCCIÓN

La edad en la que comienza es variable. En EEUU y la mayoría de los países desarrollados, los primeros cambios comienzan en las mujeres entre 8-13 años. Esta variabilidad depende de factores genéticos y ambientales. Aproximadamente un 5% de las mujeres de la población se van a desarrollar fuera de este rango de edad.

En las mujeres, el primer cambio somático es generalmente el desarrollo mamario (telarquía), aunque existe una minoría que se inicia con la pubarquía.

La telarquía y pubarquía ocurren en una media de edad de 10,9 - 11,2 años respectivamente. Aunque todo el proceso es continuo Tanner y Marshall diseñaron una tabla en la que se diferencian 5 etapas.

Paralelo a estas etapas, se produce un incremento de FSH, LH y GnRH produciendo una estimulación ovárica. Así, se produce, gracias a los estrógenos endógenos, una acu-

mulación de grasa en pubis y labios mayores, alargamiento de clitoris, adelgazamiento himen, el tejido perineal se vuelve más suave y elástica y aumenta el volumen de los ovarios y el tamaño uterino.

A esto se añade una producción adrenal de DHAs (sulfato de dehidroepiandrosterona) que produce incremento del vello púbico.

Después de un periodo variable de 2 años, todo se completa con la menarquia, a una edad media de 12,8 años en EEUU. Durante todo este periodo se producirá un rápido incremento de la mineralización ósea.

FISIOLOGÍA DE LA PUBERTAD NORMAL

Incluso en la vida fetal, los niveles de FSH y LH pueden llegar a ser similares a las del adulto. Luego caen debido a los niveles de hormonas esteroideas y su retroalimentación negativa.

Al separar al neonato de la acción de las hormonas esteroideas maternas o placentarias, se produce una liberación de LH y FSH, dando lugar a niveles de estradiol similares a los registrados en un ciclo menstrual normal de la mujer adulta. Estos niveles disminuyen rápidamente debido a la retroalimentación que ejercen sobre la hipófisis, reduciendo la FSH y la LH a niveles imperceptibles. Así, se mantendrán hasta los 6-8 años de edad, periodo en el que el gonadostato es altamente sensible al estradiol, tanto que niveles extraordinariamente bajos inhiben su secreción.

Durante la prepubertad se van a producir 3 cambios críticos:

- Adrenarquia.
- Disminución de la supresión del gonadostato.
- Amplificación gradual de las interacciones ováricas GnRH-gonadotropinas y gonadotropinas-esteroideas.

1. Adrenarquia: Fenómeno independiente de la gonadarquia. Consiste en el crecimiento del vello púbico secundario al aumento gradual de producción de andrógenas suprarrenales (DHA, DHAs, androstendiona). Considerables evidencias avalan la disociación entre ella y la gonadarquia.

La adrenarquia prematura (< 8 años) no se asocia con una evolución anormal paralela de la gonadarquia y en la pubertad precoz verdadera (< 6 años), la gonadarquia precede a la adrenarquia.

2. Disminución de la represión del gonadostato: Independientemente de la relación con la adrenarquia, para el inicio de la gonadarquia son fundamentales: disminución de la represión del gonadostato, aumento de la respuesta de la Hf a la GnRH, y aumento de la respuesta del folículo a gonadotropinas.

La alta sensibilidad del gonadostato a bajos niveles de estrógenos desaparece hacia la mitad de la niñez (prepubertad) a la vez que disminuye la supresión intrínseca de la GnRH. La conjunción de ambos mecanismos en las etapas más precoces, por lesiones que destruyen o comprimen regiones del hipotálamo superior, se sugieren en la patogenia de la pubertad precoz.

3. Amplificación gradual de interacciones GnRH-gonadotropinas y gonadotropinas-esteroides: En la prepubertad se produce un aumento progresivo de los pulsos de GnRH, que primero son nocturnos y luego se prolongan durante el día. A estos pulsos de GnRH los acompañan pulsos de FSH y LH.

Los pulsos de FSH son mayores al principio, estacionándose posteriormente. La respuesta de la LH al inicio es moderada pero en la pubertad aumenta marcadamente. Además las células productoras de GnRH se autoestimulan para su producción, aumentando su capacidad de respuesta.

La secreción de gonadotropinas estimulará la secreción de esteroides por el folículo ovárico y el estradiol va a producir una retroalimentación positiva provocando una respuesta secretora de LH a GnRH.

PUBERTAD: CRONOLOGÍA

El momento del inicio está principalmente determinado por la genética, pero existen otros factores que influyen: nutrición, ubicación geográfica, factores psicológicos, salud...

La menor edad de la menarquia en países desarrollados refleja un mejor estado nutricional y de las condiciones de vida más saludables (en múltiples estudios realizados no se ha demostrado una relación clara entre el inicio de la pubertad y la masa corporal o distribución grasa).

De todos modos, la identificación de la leptina (péptido secretado en el tejido adiposo) ha revitalizado la idea de esta relación. Sus niveles se elevan en la niñez hasta el inicio de la pubertad, lo que sugiere que para que se inicie es necesario que alcancen un umbral. Cuanto más altos sean, más temprana es la menarquia. Las niñas con pubertad precoz idiopática tienen niveles más elevados.

El promedio, el crecimiento acelerado, telarquia, adrenarquia y menarquia se producen en un periodo de 4,5 años. En niñas de raza negra se inicia a los 8-9 y en las de blanca a 10 años.

El primer signo es la aceleración del crecimiento seguido de la telarquia. Habitualmente la adrenarquia aparece después de los botones mamarios aunque en el 20% suele ser el primer signo. La menarquia es tardía y aparece una vez que ha pasado el pico de crecimiento.

CRECIMIENTO

En las niñas, el empuje puberal ocurre 2 años antes que en los niños, alcanzando un pico de crecimiento a los 2 años de la aparición del botón mamario y 1 año antes que la menarquia.

El crecimiento va a depender de la acción combinada de GH, IGF-I y de esteroides sexuales.

La GH producida por la hipófisis actúa a través de IGF-I o por sí misma sobre el cartílago hipofisiario estimulando su crecimiento.

Los esteroides sexuales van a estimular la secreción de GH que a su vez eleva los niveles de IGF-I, aunque también tienen un efecto directo sobre el crecimiento óseo. Sin embargo, van a limitar la talla final porque estimulan la fusión epifisiaria. Es probable que el principal esteroide sexual que estimula el crecimiento sea el estrógeno tanto en mujeres como en varones (producidos por aromatización de andrógenos).

Resumen:

- Aumento FSH posteriormente de LH seguido de un aumento de estradiol. El aumento de LH 1º es nocturno pero gradualmente se extiende al día.
- Los estrógenos gonadales producen: desarrollo de las mamas, distribución femenina de la grasa corporal y crecimiento de la vagina y útero. El crecimiento óseo aumenta debido tanto a los estrógenos como a la GH.
- Aumento de andrógenos suprarrenales que inducen la adrenarquia. Su efecto sobre el crecimiento es nulo.
- Hacia mediados de la pubertad, los estrógenos alcanzan niveles que estimulan el endometrio provocando la menarquia (1º anovulatorios y posteriormente ovulatorios).

PUBERTAD PRECOZ

Es indispensable diferenciar entre una pubertad precoz (PP) y una variación de la pubertad normal. Dentro del 2º grupo encontramos los desarrollos precoces pero aislados de la adrenarquia prematura (< 8 años), telarquia prematura (primeros años de vida por estrogenización) y la menarquia prematura. Típicamente en todos ellos el aumento de la talla y la maduración ósea no se encuentran avanzados y los niveles iniciales de hormonas son normales para la edad y el desarrollo sexual. En ellos, no es preciso el tratamiento, sólo en el caso de una adrenarquia prematura por deficiencia de 21-hidroxilasa, en el que los niveles basales de 17-OHP están elevados (la mayoría).

PP VERDADERA

Se define como cambios puberales antes de los 8 años si se acepta como desviación estandar $\pm 2,5$ de la media para el rango normal. Sin embargo, muchas niñas normales comienzan su desarrollo antes de esa edad, por lo que se considera que una telarquia y adrenarquia antes de los 6 años requiere de estudio.

Se divide en 2 categorías:

- Dependiente GnRH por activación temprana gonadostato.
- Independiente GnRH: aumento secreción hipófisis de HCG, secreción elevada de esteroides independiente de eje.

En ambos casos, se va a producir un temprano y progresivo desarrollo sexual acompañado de maduración ósea y aumento de la edad ósea. Va a ocurrir una prematura maduración y fusión de epífisis dando lugar a talla corta en el adulto.

La precocidad es 5 veces más frecuente en mujeres y en el 75% de ellas la causa es idiopática. De todas maneras, ante todo desarrollo precoz, es necesario descartar enfermedad grave, tanto a nivel central como periférico. En niñas menores de 4 años, hay habitualmente, lesión del SNC y en las mayores no se suele hallar etiología.

En el 80% la causa depende de GnRH y los tumores ováricos, enfermedades suprarrenales, y el síndrome de McCune-Albright son responsables de la precocidad no central.

Para su estudio es importante realizar radiografía de manos y muñecas para conocer edad ósea, determinar función tiroidea y los niveles sanguíneos de gonadotropinas y esteroides. Está indicado realizar TAC o RMN. Una historia clínica detallada es fundamental recordando traumatismos craneales, radiación, epilepsia o exposición exógena de esteroides.

El test de estimulación con análogos GnRH estará indicado para diferenciar el periférico del central (en el central LH > 10 mU/ml).

PP DEPENDIENTE GnRH

El desarrollo va a ser secundario a la maduración prematura de eje. Puede ser:

- Constitucional: se observa en varios miembros de la familia. Generalmente cerca de la edad límite.
- Idiopática: No se observa en otros miembros y se presenta mucho antes. Aparece en 2/3 de los casos de PP y su diagnóstico sólo se produce por exclusión. Es necesario un seguimiento, ya que las anomalías cerebrales pueden aparecer más tardíamente.

La presentación clínica a veces no respeta la evolución habitual. Es frecuente que la adrenarquia o menarquia sean el primer signo. Pueden tener una vida fértil normal. Su principal problema es la talla baja por la fusión epifisaria. El 50% 152 cm.

- Trastornos SNC: Encefalopatía secundaria a infección, hipoxia, trauma o irradiación durante la infancia son las causas más frecuentes.

Los tumores, menos frecuentes pero muy importantes, también pueden ser causa de pubertad precoz. Entre ellos el más importante es el hamartoma hipotalámico (produce pulsos GnRH que escapan de la regulación natural), tumor que crece lentamente. Se descubren en la RMN porque es infrecuente que produzcan síntomas neurológicos. El tratamiento habitual en ellos es el agonista GnRH. Otros tumores, como los astrocitomas, ependimomas o craneofaringiomas, también pueden producir pubertad precoz y su tratamiento es quirúrgico.

- Producción ectópica de gonadotropinas: Corioepitelioma y disgerminoma de ovario que producen HCG y el hepatoblastoma hepático. Habitualmente se detectan masas pélvicas y abdominales asociadas a ascitis.
- Hipotiroidismo de larga evolución: por estimulación de TSH a receptores de FSH.

PP INDEPENDIENTE DE GnRH

Caracterizado por producción gonadal excesiva de esteroides produciendo cambios físicos típicos de la pubertad sin activación del eje:

- Tumoración ovárica productora de estrógenos: en el 11% de las niñas con pubertad precoz. En el 80% de los casos se palpa masa pélvica. Además de estrógenos pueden producir HCG.
- Tumoración suprarrenal feminizante: raro, 1%. Producen DHAs.
- Descartar ingesta de sustancias esteroides: ACO, esteroides anabolizantes, cremas faciales o capilares.
- Síndrome Mc Cune: 5% de los casos de PP femenina. Se caracteriza por puntos cutáneos "café con leche" de diferente tamaño y forma (localización variada), lesiones quísticas óseas que producen fracturas y precocidad sexual.

Se puede asociar con afectación de múltiples y variables órganos endocrinos: adenomas secretoras de GH y prolactina, hipertiroidismo, hipercortisolismo etc...

La menarquia prematura puede ser el primer síntoma. Se ha demostrado que la PP que se desarrolla es secundaria a producción elevada de estrógenos por los ovarios con FSH y LH bajas y que responden mal a GnRH exógena. La causa es una mutación de la proteína G-AMPC quinasa. Existe mosaicismo y los tejidos afectados tienen actividad autónoma. La fertilidad no está afectada y la talla adulta por lo general es normal. No responden a la GnRH exógena.

- Quistes ováricos autónomos benignos, luteos o foliculares: Pueden crecer y luego involucionar. Ante un quiste ovárico es válida la prueba con GnRh para distinguir entre quiste autónomo (no reactivo) productor de estrógenos independiente de FSH, LH y el 2º a estimulación de FSH, LH de la PP central.

DIAGNÓSTICO

Fundamental:

- Descartar enfermedad fatal: Neoplasia SNC, ovario, suprarrenal.
- Definir velocidad del proceso: si es progresivo o se ha estacionado.
- Diagnóstico físico: registro de crecimiento, etapas Tañer, percentiles de talla, peso, cambios genitales, examen abdominal, pélvico y neurológico, signos de androgenización, hallazgos especiales como en el Síndrome de Mc Cune, hipotiroidismo.
- Diagnóstico de laboratorio: edad ósea; RMN o TAC; FSH, LH, HCG; TSH y T4 libre; esteroides (DHA, 17-OH progesterona, estradiol, progesterona), pruebas con 100 microgr GnRH (si LH a 40 min. > 8-10 UI/ml - central).

TRATAMIENTO

Históricamente se utilizaron el MPA, el acetato de ciproterona y el danazol. No consiguen controlar la maduración y el crecimiento óseo y sus efectos secundarios son importantes.

GnRH - análogos: han representado un avance significativo. Producen disminución FSH y LH con hipogonadismo y regresión de caracteres sexuales, amenorrea, disminución velocidad crecimiento. La talla ósea final aumenta (por demora en la fusión epifisaria) prolongando el crecimiento. El tratamiento es efectivo si se inicia antes de que la edad ósea supere los 12 años. En caso de que retrasen demasiado el crecimiento, dosis de GH producen una respuesta excelente.

Existen distintas presentaciones: subcutánea, intranasal o formas de acción prolongada, como la goserelina y leuprolida (permiten 1 administración al mes). La dosis de controla con determinaciones de estradiol (menos de 10pg/ml) y se mantienen hasta que las epífisis se fusionan o la etapa puberal coincida con la edad cronológica.

En el Mc Cune y en PP independiente de GnRH el tratamiento con análogos no es efectivo. El tratamiento con MPA es el de elección para disminuir esteroidogénesis gonadal.

La extirpación de la tumoración del SNC no siempre es factible. Si lo es: neurocirugía. Si no, radioterapia o quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Desordres of Pubertal Development Precocious Puberty. Semin Reprod Med 2003; 21 (4): 339-351. URL disponible en: <http://www.medscape.com>

PUBERTAD RETRASADA, SÍNDROME DE KALLMAN E HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO IDIOPÁTICO

María Lure

CASO CLÍNICO

Paciente de 19 años enviada por su ginecólogo, al Servicio de Endocrinología, para estudio de amenorrea primaria y baja estatura.

1999: la paciente presentaba anosmia, baja estatura, 4 años menor de maduración ósea, infantilismo sexual: hipotrofia de labios menores y mayores, vello púbico grado 3, axilar grado 3, mamas grado 1 (estadíos de Tañer).

Ecografía ginecológica: útero rudimentario, no se visualizan genitales.

Analítica: FSH<0,5, LH<0,5, estradiol<20. Resto de hormonas hipofisarias normales.

Se realizaron pruebas complementarias:

- Densitometría ósea: normal

- Cariotipo: XX

- Test de LHRH: positivo, se observa aumento de LH y FSH con la administración de 100 mcgr s. c durante 8 días, se obtienen muestras a las 10, 20, 40, 60, 90, 120 horas, obteniéndose valores de FSH de 5,7 y LH de 3,18.

- RMN: aplasia del bulbo olfatorio, hipófisis normal.

Se inicia maduración sexual con estrógenos conjugados equinos, Premarin 1,25x2, durante dos meses y posteriormente 1,25 al día durante tres meses. Se asocia progesterona micronizada 300 al día, los 10 últimos días del mes.

A los 6 meses, se observa un aumento de las mamas G3 y se completa el desarrollo del vello púbico y axilar, así como de los genitales internos.

El tratamiento se ha mantenido durante 3 años, a partir de los cuales, una vez que se ha completado la maduración de los caracteres sexuales secundarios, se pasó a tratamiento hormonal sustitutivo con progyluton.

RESUMEN

Ambos síndromes están caracterizados por un déficit de GnRh, con una función hipotálamica normal, con ausencia de lesiones ocupantes de espacio en las técnicas de imagen. La diferencia entre ambos síndromes reside en la alteración del sentido olfatorio en el síndrome de Kallman.

Este déficit da lugar a un hipogonadismo, infertilidad y ausente o incompleta maduración.

Existen varios genes involucrados, mutaciones en el gen KAL, en las formas asociadas al cromosoma X, mutaciones en el gen DAX1 también asociadas a hipoplasia suprarrenal congénita y asociado al cromosoma X, mutaciones en la síntesis de leptina en un receptor, y asociado a obesidad de inicio infantil. Finalmente hay una forma autosómica causada por mutaciones en el receptor de GnRh.

La frecuencia es variable según los estudios de 1/10.000 a 1/86.000.

Existen formas adquiridas frecuentemente asociadas a extremo ejercicio, pérdida de peso importante, y estrés psicológico.

El motivo de frecuencia mas frecuente de consulta es la ausente o parcial desarrollo puberal, a veces hay en la familia también cierto retraso puberal, que puede ser debido a diferente penetrancia de la mutación genética. Otros síntomas son: disminución de la libido y alteraciones de la erección en los hombres, amenorrea, dispareunia, infertilidad, osteoporosis, anormia o hiposmia, pueden haber asociada malformaciones cardíacas y alteraciones neurológicas.

A la exploración se observa una altura normal, lo que le hace diferenciar del retraso fisiológico de la pubertad que cursa con una edad ósea cronológicamente disminuida, desarrollo mamario muy escaso, puede haber cierto desarrollo púbico y axilar, por las hormonas suprarrenales, los genitales externos son infantiles.

Analítica: los electrolitos serán normales, solicitar ferritina para descartar una hemocromatosis, hormonas donde FSH, LH, estradiol, serán valores muy bajos aunque no nos vale para distinguir con el retraso puberal normal, otras hormonas hipofisarias: TSH, Igf1, igfbp, cortisol basal (>18mcg/l), prolactina.

Pruebas de imagen: RMN, ecocardiograma, densitometría ósea, suele tener un retraso de la maduración epifisaria, y esto se debería controlar para no inducir hormonalmente un cierre precoz de las epífisis que haría que se acortaría la estatura teórica de la paciente.

Test de estimulación con GNRH: 100 mcgr y extracción de sangre a los 15, 30, 45, 60 minutos, se observa un aumento de x2,x5 de FSH y LH de los valores normales. (En el retraso puberal, no se produce ningún aumento).

Tratamiento inductor de la maduración púbera: Existen varias pautas, la mayoría de ellas comienzan con dosis bajas de estrógenos, principalmente, estrógenos conjugados equinos, la dosis a los 12-13 años es de 0,3 mg e ir doblando cada 6 meses como mínimo, hasta 1 mg dosis máximo, hasta que aparezcan los caracteres sexuales secundarios, en este momento se añaden gestágenos los últimos 10 días del mes, 5-10 mg de medroxiprogesterona, para provocar la menstruación. Posteriormente, se puede pasar a un tratamiento combinado continuo como Progygluton, o cualquier preparado de THS.

BIBLIOGRAFÍA

Lawrence M. Nelson. Kallaman Syndrome and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. URL disponible en: <http://www.emedicine.com>

FERTILIDAD TRAS EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN

Nerea Marín

INTRODUCCIÓN

A medida que aumenta la supervivencia en los pacientes afectados por enfermedades que requieren tratamientos quimioterápicos como el linfoma de Hodgkin, se plantean tratamientos que permitan mejorar la calidad de vida de estos pacientes, en este contexto se plantea la prevención de la infertilidad iatrogénica.

La infertilidad representa una de las principales consecuencias a largo plazo de los tratamientos quimioterápicos, y afecta tanto a hombres como a mujeres.

1. Infertilidad masculina: En el caso del hombre, el fallo gonadal tras la quimioterapia puede ocurrir hasta en un 90% de los casos. Aunque existen múltiples líneas de investigación abiertas para prevenir el fallo gonadal (p.e la criopreservación de tejido testicular), hoy por hoy la técnica más ampliamente estandarizada consiste en la congelación de semen previa al tratamiento, ya que es una técnica sencilla que no precisa ninguna preparación y no interfiere en el tratamiento de la enfermedad.
2. Infertilidad/esterilidad femenina: En el caso de la esterilidad femenina, la incidencia varía según las fuentes consultadas, desde un 35% hasta un 99% en caso del trasplante de médula ósea. Esta incidencia depende claramente de 2 factores: las dosis de quimioterapia y la edad de la paciente. Lógicamente, a mayor dosis y mayor edad de la paciente, mayor probabilidad de fallo ovárico. Para entender esto, hay que tener en cuenta que en una mujer, el número de folículos viene determinado desde el nacimiento y desde ese momento va en detrimento hasta llegar a la menopausia. Con la quimioterapia disminuye el número de folículos por lo que se acorta la vida reproductiva de la paciente, y aparece el riesgo de padecer un fallo ovárico precoz.

En cuanto al tipo de quimioterapia utilizada, está comprobada la toxicidad en el ovario de los siguientes fármacos: ciclofosfamida, busulfan, 1-fenilalanina mustard y nitrogen mustard, y también se conoce la no toxicidad del metrotexate, 5-fluoracilo y 6-mercaptopurina, se desconoce la toxicidad de la doxorubicina, bleomicina, vincristina, vinblastina y cisplatino.

Conocer esta consecuencia del tratamiento nos obliga a informar a la paciente de las posibilidades que hoy en día están al alcance para prevenirlo.

ALTERNATIVAS PARA CONSERVAR LA FERTILIDAD

En la siguiente tabla se exponen las alternativas que se pueden poner en práctica y las que están en fase experimental:

	ventajas	desventajas
Fiv y congelación de embriones	Muy eficaz y factible	No válido si mujer muy joven o sin pareja estable, retrasa el tratamiento de la enfermedad
Criopreservación y autotransplante de tejido ovárico	Alto potencial Efectivo en animales	Poco eficaz en humanos. Posibilidad de transplantar células cancerígenas
Criopreservación y xenotransplante de tejido ovárico	Alto potencial	En investigación Riesgo de transmisión de zoonosis
Criopreservación y maduración in vitro	Alto potencial	En investigación
Análogos de la GnRH	Simple, barato, mínimos efectos secundarios	No aplicable a la radioterapia No efectivo en quimioterapia muy agresiva (transplante de medula ósea) En investigación

De todas las opciones planteadas, la única clínicamente asequible, y cuya efectividad ha sido probada, es la realización de una técnica de reproducción asistida como la fecundación *in vitro* (FIV), congelando los embriones obtenidos para utilizarlos una vez que la paciente haya superado la enfermedad. La principal objeción es que requiere un tiempo mínimo de un mes para su realización, con lo que se retrasaría el tratamiento, y además sólo es factible en mujeres con deseo claro de descendencia.

En otras tres opciones se plantea congelar tejido ovárico u ovocitos inmaduros. Esto se podría realizar a mujeres jóvenes sin pareja o que no se plantean aún tener hijos, pero todavía sólo se realiza a nivel experimental.

La última opción, es la utilización de análogos de la GnRH para intentar proteger al ovario de daño citotóxico de la quimioterapia, es una opción simple y con mínimos efectos secundarios.

- La utilización se basa en la hipótesis de que las células germinales primordiales son más resistentes a la quimioterapia que las células en un ciclo celular activo. Esta hipótesis parte de la observación de pacientes prepuberales tratadas con quimioterapia donde el fallo ovárico precoz es prácticamente nulo. Por tanto, deberíamos dejar a la mujer en un estado hormonal similar al estado prepuberal. Estos fármacos actúan a nivel de la hipófisis, inhibiendo la secreción de GnRh y como consecuencia de ello el sistema hipotálamo-hipófisis-ovario.

Es importante señalar que en animales se ha demostrado, que los análogos de la GnRH inhiben la depleción producida por la quimioterapia, pero este hecho no se ha demostrado en humanos, aunque hay estudios realizados que así lo indiquen.

El ensayo publicado por B. Pereyra y cols incluye 17 pacientes con algún proceso neoplásico hematológico distribuidas en tres grupos. En el grupo A, control, se incluyeron 5 pacientes premenáuricas con tratamiento quimioterápico sin análogos. En el grupo B se incluyeron 12 pacientes en edad reproductiva con análogos de la GnRH (acetato de leuprolide 3,75 mg i.m) previos y mensualmente durante el tratamiento. Y en el grupo C (grupo control 2) se incluyeron 4 pacientes en edad reproductiva sin análogos de GnRH. En los tres grupos se realizaron controles analíticos para comprobar el estado hormonal previo, durante y posterior al tratamiento. Analizando los resultados por grupos, en el grupo A se realizó un seguimiento de 18 años, observándose que todas las pacientes tuvieron una menarquia espontánea con ciclos menstruales normales, el grupo B recuperó los ciclos menstruales a los 45-120 días de la finalización del tratamiento con análogos, siendo los sofocos y la sudoración nocturna, los efectos secundarios referidos por la paciente y en el grupo C, todas las pacientes presentaron amenorrea y fallo ovárico precoz. Los autores concluyen que los análogos de la GnRH suponen un instrumento terapéutico para proteger el ovario del daño causado por la quimioterapia y sugieren se utilice en todas las mujeres adolescentes durante el tratamiento quimioterápico.

El segundo ensayo clínico de Blumenfeld, administran a 60 mujeres, triptorelina 3,75 mg mensualmente (*Decapeptyl*)[®] previos y durante el tratamiento y a otras 60, grupo control, no administran nada. Los grupos eran comparables entre sí, en cuanto al tipo de linfoma, la edad, la quimioterapia utilizada y la dosis de radioterapia, en el grupo con análogos se encontró un 5% de fallo ovárico precoz y en el control un 55%. Estos autores concluyen que esta diferencia puede sugerir una prolongación de la fertilidad producida por el tratamiento adyuvante de análogos de la GnRh en pacientes con tratamiento quimioterápico.

CONCLUSIÓN

Basándonos en lo anteriormente expuesto, se propone la utilización de los análogos de la GnRH previos y durante el tratamiento de los pacientes con linfoma de Hodgkin de la siguiente manera:

- informar a la paciente de la posibilidad de realizar este tratamiento, explicando ventajas e inconvenientes.
- administrar triptorelina 3,75 mg i.m. mensualmente previo al inicio del tratamiento y hasta finalizar.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Zeed Blumenfeld. Gynecologic concerns for young women exposed gonadotoxic chemotherapy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2003; 15: 359-370.
- 2.- Blumenfeld y cols. Fertility after treatment for Hodgkin's disease. *Annals of Oncology* 2002; 13 supl 1: 138-147.
- 3.- B. Pereyra Pacheco, M. D. y cols. Use of GnRH analogues for functional protection of the ovary and preservation of fertility during cancer treatment in adolescents: a preliminary report. *Gynecologic Oncology* 2001; 81: 391-397.
- 4.- Michiyo Sugiyama y cols. Advanced indications for gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogues in gynecological oncology (review). *International Journal of Oncology* 2003; 23: 445-452.
- 5.- Simon J. y cols. Fertility preservation and management of gonadal failure associated with Lymphoma therapy. *Current Oncology Reports* 2002; 4: 443-452.
- 6.- M. Natalia Posada y cols. Fertility options for female cancer patients: facts and fiction. *Fertility and Sterility*, 75: 4; 647-652.
- 7.- R. Chatterjee and PD Kottaridis. Treatment of gonadal damage in recipients of allogenic or utologous transplantation for haematological malignancies. *Bone Marrow transplantation* 2002; 30: 629-635.
- 8.- Catherine Poirot y cols. Human ovarian tissue cryopreservation: indications and feasibility. *Human Reproduction* 2002; 17; 6: 1447-1452.
- 9.- Ariel Revel, Neri Laufer. Protecting female fertility from cancer therapy. *Molecular and Cellular endocrinology* 2002; 187: 83-91.

ESTERILIDAD: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Oihana Munduate

INTRODUCCIÓN

La reproducción asistida permite hoy ser padres a muchas parejas que de forma natural no lo podrían ser: por esterilidad, por infertilidad o por ser portadores de enfermedades genéticas hereditarias.

Cada vez son más las parejas que acuden a los centros de reproducción. Por un lado, una pareja joven y sana, tiene una probabilidad de embarazo de un 20% en cada ciclo y, por otro, se ha retrasado la edad a la que la mujer decide un embarazo, llegando a edades en las que la fertilidad femenina disminuye de manera fisiológica (a los 32 disminuye y a los 35-37 cae).

El estudio de esterilidad comienza cuando una pareja lleva un año de relaciones sexuales sin protección y no han conseguido embarazo.

En estos centros las tasas de embarazo son altas, pero no siempre se consigue el embarazo a la primera. El apoyo psicológico que se les ofrece es fundamental, ya que cada fracaso supone un duro golpe.

DEFINICIONES

- Esterilidad primaria: pareja que no consigue gestar tras un año de relaciones coitales normales.
- Esterilidad secundaria: aquellas que tienen uno o más embarazos a término de forma natural, pero que llevando un año o más de relaciones sexuales sin protección no consiguen nuevo embarazo.
- Infertilidad: parejas que consiguen embarazos, pero presentan abortos de repetición.

ESTUDIO DIAGNÓSTICO DE UNA PAREJA ESTÉRIL

El estudio se inicia por el varón, porque:

- se han encontrado muchas alteraciones en el semen
- determina la técnica reproductiva indicada y por ello puede evitar alguna prueba diagnóstica molesta a la mujer.

Para ello se realiza un seminograma que consiste en un análisis descriptivo y un test de capacitación. El análisis descriptivo informa sobre características que presenta una muestra: pH, viscosidad, número de espermatozoides por ml, volumen total... incluye un test de Krueger (Semen normal=más de un 14% de espermatozoides morfológicamente normales).

El test de capacitación va a indicar la utilidad que tendrá ese semen, una vez lavado y mejorado en laboratorio. En función de este resultado, se decide si el semen sirve para:

- cualquier técnica de reproducción asistida
- técnicas de fecundación *in vitro* (FIV/ICSI)

En caso de que el semen sirva para cualquier técnica de reproducción asistida, se estudian, en la mujer, hormonas de 1ª y 2ª fase y se realiza una histerosalpingografía para comprobar permeabilidad tubárica. En caso de que se requiera de técnicas FIV/ICSI, con las hormonas es suficiente.

Siempre se realiza exploración ginecológica (incluye prueba de catéter), y ecografía. La laparoscopia se reserva para casos en los que la ecografía objete patología orgánica que disminuya posibilidades de embarazo (hidrosalpin, miomas importantes, endometriomas, tumoraciones ováricas que reducen cantidad de tejido ovárico sano).

Las hormonas de 1ª fase (FSH, LH, estradiol, prolactina), informan fundamentalmente de reserva ovárica: FSH>10, indica reserva limitada, por lo tanto, escasa respuesta a la estimulación. Una buena reserva ovárica es fundamental para alcanzar el éxito en reproducción asistida. Es lo que va a marcar el pronóstico de una pareja.

El estradiol puede ser la primera hormona que se eleve, incluso antes de la FSH, por lo tanto, un estradiol elevado (>100), con una FSH normal, también puede indicar que la reserva se está limitando. Las mujeres con escasa reserva ovárica van a ser las bajas respondedoras y en ellas, la estimulación se va a realizar a dosis máximas y en pauta corta.

En mujeres con FSH superior a 20 no se realizan técnicas empleando sus gametos, sino que se recurre a ovocitos de donante. Las que tienen una FSH entre 10 y 20 se puede intentar, salvo que tengan más de 40 años (a veces se programa un ciclo de prueba y si no hay respuesta se suspende).

La hormona de 2ª fase es la progesterona. Una progesterona superior a 15, en una mujer con ciclos menstruales regulares, es indicativo de que la mujer ovula en cada ciclo. Las anovuladoras (SOPQ, fallo ovárico oculto...) presentan un pronóstico excelente, ya que, con una estimulación adecuada (habitualmente responden muy bien) e induciendo la ovulación, se consigue poner a la pareja en posibilidades reales de embarazo.

Por lo tanto, con un seminograma, con el estudio de las hormonas de 1ª y 2ª fase y con una histerosalpingografía, en los casos en los que el semen nos lo permita, va a ser suficiente para llegar a una indicación e iniciar el tratamiento.

TÉCNICAS

Inseminación artificial intrauterina: consiste en estimulación multifolicular con FSH a mitad de dosis que para técnicas más sofisticadas, inducción de la ovulación y colocación de semen capacitado intraútero. Las indicaciones de IADonante se han reducido sustancialmente, ya que técnicas como el ICSI, han permitido el uso de gametos conyugales con sémenes casi azoospermicos (biopsia testicular).

El IAD, por tanto, se reserva para mujeres que no tengan pareja, para aquellas en las que hay una ausencia total de espermatozoides en el eyaculado y el varón no desea someterse a una biopsia testicular (azoospermia obstructiva) o presente una azoospermia secretora.

La tasa de embarazos acumulados con niño nacido es del 75% en 4 ciclos. Las posibilidades de embarazo múltiple y de hiperestimulación ovárica son superiores.

FIV/ICSI: en ambas técnicas se requiere de estimulación multifolicular con FSH, de inducción de la ovulación, de punción ovárica a las 36 h, de fertilización en laboratorio y de transferencia embrionaria (habitualmente a las 48 h, cuando el embrión presenta 4-6 células).

La diferencia entre ambas estriba en la técnica empleada para la fertilización en laboratorio: en la FIV, son los gametos los que van a unirse por sí mismos, las biólogas sólo los van a aproximar. En el ICSI, son las biólogas las que van a microinyectar el espermatozoide en el interior del ovocito.

Para la estimulación existen 2 tipos de pautas: la "pauta larga", que se realiza a caballo entre dos ciclos provocando una hipofisectomía con análogos diarios a día 20 del ciclo anterior; a partir de la regla, y tras comprobar reposo ovárico, es cuando se inicia la estimulación propiamente dicha con FSH, pero en este caso, manteniendo el análogo para evitar una ovulación imprevista. Cuando los folículos han alcanzado 18, 19, 20 mm se induce la ovulación (que se complete la 1ª división meiótica del ovocito detenido en la profase), pero antes de que se llegue a producir es cuando se puncionarán los ovarios.

La "pauta corta" está indicada en mujeres en las que se espera una escasa respuesta. Se inicia el 2º día del ciclo, con FSH, a dosis más altas que en la larga, y con análogos. El resto del proceso es similar al anterior.

Tras la transferencia embrionaria se suplementa al cuerpo luteo con 200 mg de progesterona micronizada.

Las tasas de embarazo con niño nacido es del 34-36% respectivamente para mujeres de 36 años.

El método de selección de los embriones que se transfieren se basa en criterios morfológicos, que habitualmente determinan la capacidad que van a tener de implantarse (los mejores son los que más probabilidades tendrán). Sólo son 3 los embriones transferidos, salvo que la pareja exija que le sean transferidos 2 ó 1. Por lo tanto las posibilidades de embarazo múltiple son menores que en IA.

El ICSI fue creado para ser utilizado en sémenes de muy escasa calidad, ya que con muy pocos espermatozoides en el eyaculado es suficiente para obtener buenos resultados. Sin embargo, hoy, tiene muchas aplicaciones, DGP, mujeres que responden con escasos folículos...

En el ICSI siempre se programa un intento: pueden ocurrir 3 supuestos:

- Que haya embriones y embarazo.
- Que haya embriones de calidad y no embarazo: la Unidad aconseja repetir en mismas condiciones.
- Que no haya embriones: escasos ovocitos, no fertilización... La Unidad aconseja no repetir o cambiar de gameto, habitualmente ovocito.

Ovodonación: Consiste en estimular la ovulación a una donante, puncionar los ovarios, fertilizar los ovocitos con espermatozoides de la pareja de la receptora y transferir los embriones a la receptora. La receptora prepara su endometrio con estradiol previa a la transferencia.

Es la técnica que más éxitos ofrece: 60% de tasa de embarazos. Ello indica que la edad de los ovocitos es fundamental para obtener buenos resultados. Los embarazos obtenidos por esta técnica presentan los mismos riesgos que un embarazo de una chica joven en cuanto a probabilidades de aborto, alteraciones cromosómicas...

La edad de las donantes oscila entre 20-25 años. Aunque la ley permite a una mujer ser donante desde los 18 a los 35, habitualmente son jóvenes, ya que la tasa de embarazos obtenidos es superior. La ley sólo va a permitir 6 descendientes a cada donante.

EFFECTOS SECUNDARIOS

- Embarazos múltiples: 1 de cada 4 (25%) son gemelares.
- Hiperestimulación ovárica: habitualmente en mujeres jóvenes con buena reserva ovárica. 2 tipos: precoz (provocado por el inductor de la ovulación) y tardía (generalmente producido por el embarazo).
- Efecto psicológico: la más dura, cada fracaso lo viven intensamente, puede llegar a destrozar la pareja.

CONCLUSIÓN

En reproducción asistida, la técnica se indica en función, sobre todo, del seminograma, pero el pronóstico, depende de la edad y la reserva ovárica de la mujer. Una buena reserva, habitualmente, se acompaña de buen pronóstico, con una u otra técnica se consigue embarazo. La edad de la mujer tb es importante, además de que a menor edad la reserva es mayor, la edad joven del ovocito mejora los resultados, no hay mas que ver las tasas de embarazo que se obtienen con la ovodonación.

La ovodonación permite embarazos a mujeres postmenopáusicas, algo que fisiológicamente era impensable.

Las parejas en las que uno de los miembros es seropositivo, pueden conseguir gestaciones sin poner en riesgo al otro miembro, gracias al lavado de semen es posible el embarazo por IAC o sobre todo por ICSI.

Por último, tenemos el DGP indicado en parejas infértiles, aquellas con múltiples fracasos en técnicas más sencillas, o en portadores de enfermedades hereditarias. La estimulación y la punción es igual que en FIV/ICSI, la fertilización es por microinyección, la diferencia está en que los embriones transferidos son elegidos genéticamente.

4. GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

FACTORES DE RIESGO Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Juncal Pineros

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama constituye uno de los tumores más frecuentes en los países desarrollados (18% de todos los cánceres en la mujer), con una tasa de 80-100 nuevos casos por cada 100.000 mujeres y año.

Constituye un 16% de todas las causas de mortalidad, y la primera causa de muerte por cáncer en la mujer, sobretodo entre los 35-59 años

En el Reino Unido, con la mayor incidencia y mortalidad, se estima una incidencia en mujeres de 50 años, de 2 por cada 1.000 y año, sobretodo entre los 50-64 años, probablemente debido al screening en este grupo. Del total de muertes debidas al cáncer de mama, el grupo de edad de 40-50 años, es donde se produce el mayor número de muertes por esta causa.

FACTORES DE RIESGO

Cuando se habla de mujeres con riesgo elevado de cáncer de mama estamos haciendo referencia a aquel grupo de mujeres que presenta una serie de factores y marcadores de riesgo.

El 95% de las mujeres tienen algún factor de riesgo (excluyendo el factor edad).

El 70-80% de las mujeres con cáncer de mama no presentan factores identificables, y aproximadamente un 20% presentan alguno de los factores de riesgo, y aún así es difícil probar que este factor sea responsable de la enfermedad.

Si bien el objetivo de los programas de screening es disminuir la mortalidad por cáncer de mama, dado su diagnóstico en estadio preclínico; la correcta valoración del riesgo sirve para detectar aquellas mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama, intentando así disminuir la incidencia, por lo tanto, existen 2 niveles de prevención:

prevención secundaria:

- aplicable a:
 - toda la población (screening: 50-64 años)
 - individuos de mayor riesgo
- medidas:
 - autoexploración /exploración clínica seriada/mamografía

prevención primaria: (sólo en individuos de mayor riesgo)

- quimioprevención:
 - Tamoxifeno (NSABP, Italian St, Marsden St)
 - raloxifeno (MORE St)
 - estudio STAR, retinoides
- cirugía profiláctica:
 - mastectomía
 - ooforectomía
- estudio genético

La valoración del riesgo nos va a servir para:

- adoptar medidas de seguimiento clínico exhaustivo (exploración, mamografía)
- de cirugía preventiva como la mastectomía profiláctica, ooforectomía
- tratamientos médicos: la quimioprevención (TMX, raloxifeno)
- incluir a estos individuos en estudios genéticos que sirvan para detectar posibles nuevos casos dentro de una misma familia, y adoptar medidas especiales de detección precoz o de prevención.

EDAD

La incidencia de cáncer de mama se incrementa con la edad.

La probabilidad de que una mujer tenga cáncer de mama se va incrementando a lo largo de su vida; la mayoría de tumores de mama ocurren durante los años de la menopausia. En consecuencia, la edad debe ser considerada como el factor de riesgo individual más importante.

Las cifras aumentan exponencialmente hasta los 45 ó 50 años de edad, y después se produce un incremento gradual y sostenido conforme aumenta la edad.

FACTORES AMBIENTALES, GEOGRÁFICOS Y ÉTNICOS

La incidencia es mayor en:

- clase alta
- raza blanca
- Europa occidental y Norteamérica

MENARQUÍA Y MENOPAUSIA

El riesgo de cáncer de mama es mayor en mujeres con menarquía precoz y menopausia tardía, y se duplica cuando ambos factores coinciden. Así también, se describe como factor de riesgo el tiempo que tarda una mujer en establecer sus ciclos ovulatorios regulares.

- menarquia en menores de 12 años VS en mayores de 13: riesgo x2
- reducción del riesgo por año de retraso de la menarquia: 20%

Las mujeres con menopausia después de los 55 años tienen 2 veces más riesgo de cáncer de mama que aquellas con menopausia antes de los 45 años.

Mujeres con ooforectomía bilateral antes de los 35 tienen sólo el 40% del riesgo de cáncer mama atribuido a mujeres con menopausia natural.

VIDA REPRODUCTIVA

La nuliparidad [Riesgo Relativo (RR) 1,4] y edad tardía de primer embarazo a término, incrementan la incidencia de cáncer mama.

El riesgo de cáncer de mama en una mujer que ha tenido su primer hijo después de los 30-35 años, es 2 veces superior al riesgo que si se produce antes de los 20 años incluso parece que un primer embarazo tras los 35 años tiene más riesgo que la mujer nupara.

Respecto a la lactancia, no hay datos concluyentes, y parece ser que es un factor protector. Pero cuando la lactancia cursa durante largo periodo y en mujeres premenopáusicas.

ESTILO DE VIDA

La influencia que ejercen el peso corporal, la alimentación y el estilo de vida sobre el riesgo de cáncer de mama no está bien establecida.

- dieta: ¿grasas?
- obesidad, IMC: obesidad incrementa 2 veces el riesgo en mujeres postmenopáusicas mientras que en premenopáusicas está asociado con una reducción en la incidencia.

- alcohol: existen estudios a favor de un incremento del riesgo (RR 1,4 por cada 24 gr alcohol-día), pero es una asociación sin consistencia y probablemente debida a fc dietéticos asociados a la ingesta de alcohol.
- fumar: no tiene importancia en la etiología del cáncer de mama.

PATOLOGÍA BENIGNA DE LA MAMA

En función del tipo de patología mamaria benigna detectado en la biopsia, el riesgo de cáncer de mama variará, de manera que las mujeres con una hiperplasia epitelial atípica severa tienen 4 ó 5 veces más riesgo que mujeres con lesiones benignas no proliferativas.

Así mujeres con patología benigna proliferativa y historia familiar de cáncer de mama (1º línea) tienen 9 veces más riesgo.

RADIACIÓN

Se acepta que la radiación ionizante favorece la aparición de tumores malignos; en la glandula mamaria la máxima sensibilidad al efecto carcinogénico está entre los 10-20 años, con un mínimo aumento del riesgo después de los 40 años, y se sabe que en el caso de mujeres con base genética que predispone al desarrollo de cáncer de mama, la mama es más sensible.

Menos del 1% de los cánceres de mama se correlaciona con la exposición a Rx.

El interés radica en el estudio por mamografías, se ha visto una reducción de la mortalidad por cáncer de mama alrededor de los 50 años.

Anticonceptivos orales (ACO)

Mientras la mujer está tomando ACO, y hasta 10 años después de haberlos suspendido, existe un riesgo aumentado de cáncer de mama (pequeño), de manera que a partir de los 10 años el incremento no es significativo, siendo equivalente al de las mujeres que no han tomado ACO.

La duración de uso, edad de comienzo, dosis y tipo hormonal, parecen no tener un efecto significativo en el riesgo cáncer de mama.

Las mujeres que comenzaron el uso antes de los 20 años parecen tener un RR mayor que aquellas que comenzaron más tarde.

Según:

- 20-34 años: pequeño incremento del riesgo
- 35-44 años: no incremento del riesgo
- 45-54 años: pequeña disminución del riesgo

HISTORIA FAMILIAR

Existen dos niveles de riesgo: predisposición genética heredada/incidencia familiar.

Se habla de cáncer de mama familiar cuando existe afectación de una paciente con 2 o más familiares de 1º y 2º grado con cáncer de mama. En un 5-10% de los cánceres existe una base genética que predispone a su desarrollo.

Este cáncer de mama genético-dependiente puede formar parte de asociaciones de tumores múltiples (Síndrome de Cowden-gen PTEN-, Li-Fraumeni-gen p53-, Muir, Lynch).

Actualmente, mutaciones en los genes p53, BRCA1 y BRCA2 se han asociado con predisposición genética al cáncer de mama.

Características del cáncer de mama genético-dependiente:

- inicio más precoz que en la forma esporádica
- tumores de alto grado, bilaterales y múltiples
- transmisión autosómica dominante, penetrancia inconstante
- mayor supervivencia
- historia de cáncer de mama y cáncer de ovario

Marcadores:

- BRCA1: relacionado con más del 90% de las familias con cáncer de mama y ovario.
- BRCA2: relacionado con el 35% de las familias con cáncer de mama, así como en el varón. No confiere susceptibilidad al cáncer de ovario.

La prevalencia global de cáncer de mama relacionado con estos genes se piensa que ronda 1 de cada 800 casos. Sin embargo existen diferentes grupos étnicos/geográficos con mayor prevalencia, y para determinadas mutaciones.

En una mujer con cáncer mama, la probabilidad de tener una mutación genética heredada se relaciona indirectamente con la edad de aparición del cáncer. Se estima que el 12% de las mujeres menores de 30 años con cáncer de mama tienen esa mutación, comparada con un 3% en mujeres que lo desarrollan entre los 40-49 años.

La mayoría de los cánceres de mama que tienen predisposición genética ocurren antes de los 65 años, de manera que una mujer perteneciente a una familia con base genética importante, que no está afectada a los 65 años, probablemente no porte la mutación o no con suficiente penetrancia para desarrollar un cáncer de mama hereditario.

El riesgo por incidencia familiar variará en función del grado de cercanía de los parientes afectos, raramente excede el riesgo del 30%.

El riesgo de cáncer de mama de una mujer es 2 ó 3 veces mayor si tiene un familiar de 1º línea afecto (madre, hija o hermana) que desarrolló la enfermedad antes de los 50 años, y cuanto más joven el diagnóstico, mayor es el riesgo.

El riesgo se incrementa entre 4 y 6 veces si tienes dos familiares de 1º línea.

THS

El RR de cáncer mama en las que nunca han utilizado THS es de 1.028 por año.

Estudio WHI: estudio randomizado, doble ciego en EEUU que evaluó el efecto de la combinación de estrógenos conjugados equinos EEC (0,625 mg) más progestágeno (2,5 mg de AMP) como THS en mujeres postmenopáusicas sanas de entre 50-79 años, fue suspendido tras 5,2 años porque los riesgos fueron considerados más altos que los beneficios por un estrecho margen. Así, el RR de cáncer de mama, tras 5 años de uso fue de 1,26 por año (1 caso de cáncer de mama de más por cada 1.000 mujeres con THS y año respecto a 1.000 mujeres no tomadoras). Al momento de detenerse el estudio, las mujeres que tomaban THS tenían un aumento del 26% (38 casos entre las usuarias de THS vs 30 casos en el grupo placebo, por 10.000 personas/año) para el cáncer invasivo. No hubo diferencias significativas para el cáncer de mama *in situ*.

En las mujeres que nunca fueron tratadas con THS antes de entrar al estudio, los 5,2 años no inducen un aumento del riesgo. El aumento del riesgo fue evidente en mujeres que previamente se habían expuesto a hormonas durante 5-10 años.

Durante los primeros 4 años, el estudio WHI no mostró diferencias en el cáncer de mama entre mujeres que tomaban o no THS en combinación.

El exceso de riesgo absoluto por 10.000 persona/año atribuible a E+P fue de 7 eventos cardiovasculares, 8 apoplejías, 8 embolias profundas, 8 cánceres invasivos de mama, mientras que la reducción absoluta de riesgos por 10.000 persona/año fue 6 cáncer de colon-rectales y 5 fracturas de cadera.

Un grupo paralelo de estrógenos solos en pacientes histerectomizadas continúa hasta marzo de 2005.

Cuantificación de grado de riesgo

No existe un consenso que diga cuál es el nivel de incremento de riesgo que debe ser considerado para definir a una mujer como de alto riesgo. La advertencia a la mujer debe depender de su riesgo relativo.

Si hay programas informáticos donde se recogen los factores de riesgo de cada paciente, obtenemos una valoración numérica del riesgo, estableciendo un nivel de corte a partir del cual un individuo es candidato o no, para formar parte de un ensayo clínico - método GAIL (*cut-off*: >1,66%).

Se recomienda, en general:

- Pacientes con historia familiar: 1º mamografía a los 25 años, o bien 5 años antes de la edad de diagnóstico en el familiar de referencia (caso más precoz) y/o test genético.
- SEGO, protocolo nº 101:
 - 35-39 años: mamografía basal
 - 40-49 años: mamografía cada 1 ó 2 años
 - 50-70 años: mamografía anual

- *Screening*: mamografía bianual a mujeres entre 50-64 años, reducción de mortalidad por cáncer mama en mujeres de 50 años.
 - *screening* 40-49 años: no evidencia clínica firme
 - *screening* >70 años: no influencia, no datos a favor ni en contra

TEST GENÉTICO: Ante la sospecha de estar ante un cáncer de mama hereditario, lo primero es hacer un cálculo teórico del riesgo de esa mujer, de presentar un cáncer de mama y/o ovario en base a tablas basadas en bases de datos poblacionales, y así poder ofrecerle la realización de un estudio genético que intente detectar alguna mutación en BRCA fi, e informar de las posibles medidas preventivas:

- cambios estilo de vida
- autoexploración mamaria, examen físico y mamografía anual (inicio a los 25 años)
- ecografía ginecológica anual y Ca 125 (anual/6m), inicio a los 25-35 años
- quimioprevención (SERMS, retinoides)
- cirugía, parece que existe un beneficio en ganancia en años de supervivencia en una mujer portadora de mutación BRCA cuando se realiza cirugía preventiva y mayor si mastectomía bilateral+ooforectomía bilateral. No mayor beneficio de mastectomía simple sobre mastect subcutánea y viceversa. No se debe hacer linfadenectomía profiláctica.

Aconsejar consejo genético:

- cualquier mujer que en su familia presente al menos 2 casos de cáncer de mama en 2 generaciones distintas
- cálculo de riesgo elevado
- 3 casos de cáncer de mama
- cáncer de mama en varón asociado a cáncer de mama en mujer
- familias donde existan portadores documentados

Established and probable risk factors for breast cancer		
Factor	Relative risk	High risk group
Age	>10	Elderly
Geographical location	5	Developed country
Age at menarche	3	Menarche before age 11
Age at menopause	2	Menopause after age 54
Age at first full pregnancy	3	First child in early 40s
Family history	≥2	Breast cancer in first degree relative when young
Previous benign disease	4.5	Atypical hyperplasia
Cancer in other breast	>4	
Socioeconomic group	2	Groups I and II
Diet	1.5	High intake of saturated fat
Body weight:		
Premenopausal	0.7	Body mass index >35
Postmenopausal	2	Body mass index >35
Alcohol consumption	1.3	Excessive intake
Exposure to ionising radiation	3	Abnormal exposure in young females after age 10
Taking exogenous hormones:		
Oral contraceptives	1.24	Current use
Hormone replacement therapy	1.35	Use for 10 years
Diethylstilbestrol	2	Use during pregnancy

Relationship of HRT to breast cancer development			
Time on HRT	Breast cancers over the 20 years from age 50-70	Extra breast cancers in HRT users	Individual risk of women over 20 years
Never	45 per 1000	-----	1 in 22
5 years use	47 per 1000	2 per 1000	1 in 21
10 years use	51 per 1000	6 per 1000	1 in 19
15 years use	57 per 1000	12 per 1000	1 in 17-18

Fuente: McPherson, K. Breast Cancer, epidemiology risk factors and genetics. BMJ 200. 321(9): 624-628

ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO, CA 125 Y LINFADENECTOMÍA

Juncal Pineros

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma de endometrio (CE) aunque es el tumor maligno ginecológico más frecuente, sobretodo en países desarrollados, supone una de las causas menos frecuentes de mortalidad por cáncer.

Ocupa el cuarto lugar en cuanto a procesos malignos en la mujer, tras cánceres de mama, pulmón y colorrectales. Constituye el 97% de tumores de cuerpo uterino. La edad media está en 60 años, el 75% se producen durante el periodo postmenopáusico, y del 25% de mujeres que son premenopáusicas, el 3-5% son <40 años en el momento del diagnóstico.

El síntoma de presentación CE más frecuente es la metrorragia postmenopáusica (90%), aunque también debemos sospechar CE ante:

- mujer postmenopáusica con piometra
- mujer postmenopáusica asintomática con células endometriales en la citología cervicovaginal
- mujer perimenopáusica con metrorragias no menstruales en aumento
- mujer premenopáusica con meno-metrorragias, sobretodo si anovulación.

No existe un método de screening o cribado eficaz para la mujer asintomática. La realización de una toma endometrial rutinaria no ha demostrado ser coste-eficiente. En este grupo, tan sólo puede estar justificado en:

- mujer postmenopáusica en tratamiento estrogénico no balanceado.
- mujer postmenopáusica obesa con antecedentes familiares de cáncer de mama, ovario o endometrio.
- mujer con menopausia a partir de los 52 años.
- mujer premenopáusica anovuladora crónica (SOP).
- mujer en tratamiento con tamoxifeno.

Es imprescindible para el diagnóstico de CE, la obtención de tejido endometrial para estudio histológico, el método ideal es la histeroscopia con biopsia dirigida.

La ecografía transvaginal es la prueba de imagen que más se usa en el manejo de la metrorragia postmenopáusica (mayor eficacia en postmenopáusica que premenopáusica).

Existen dos tipos etiopatogénicos:

- tipo 1, 60-70%, CE relacionados con estimulación estrogénica crónica, se desarrollan en el seno de una hiperplasia, son mejor diferenciados, asociados a mejor pronóstico y se dan en edades cercanas a la menopausia.
- tipo 2, 30-40%, CE hormono-independiente, no asociado a factores de riesgo habituales, no asociados a hiperplasia endometrial, sino que aparecen relacionados con endometrios poco proliferativos y atróficos, peor diferenciados, peor pronóstico y tipo histológico, de curso más agresivo y se dan en edades más avanzadas.

Clasificación histológica por International Society Of Gynecological Pathologists (1994)

- no endometrioide:
 - seroso o seroso papilar, (5-10%) el más frecuente de los no endometriales, asociado a mal pronóstico, enfermedad extrauterina precoz, origen multicéntrico, en 30% se asocia a células claras y tratamiento incierto (obligado linfadenectomía).
 - de células claras (1-4%) pronóstico desfavorable, similar a seroso.
 - de células escamosas, es el cáncer primario endometrial de células escamosa, no existe componente adeno (glandular).
 - mixto
- endometrioide, el más frecuente (70-75%) con 4 variantes: ciliado, secretor, villoglandular o papilar y con diferenciación escamosa (adenoacantoma/adenoescamoso).
- indiferenciado

ESTUDIO PREQUIRÚRGICO:

- Historia y exploración ginecológica detallada
- Hemograma, bioquímica y coagulación
- RX tórax

- Marcadores tumorales: la ACOG no lo incluye como estudio rutinario pero otros autores consideran que el CA 125 debe ser incluido como parte del estudio preoperatorio ya que sus niveles en suero pueden proporcionar información, sus extrauterina y de invasión linfática. Niveles elevados antes de la cirugía se asocian a invasión miometrial y sugieren la posibilidad de un cáncer avanzado, con un riesgo más elevado de extensión.
- Citología cervicovaginal (c-v): la citología c-v es negativa en el 50-80% de los casos de CE; sin embargo sospecharemos CE cuando tengamos células endometriales atípicas en frotis de mujer no gestante de cualquier edad, o cuando tengamos células endometriales normales en mujer postmenopáusica sin THS.
- Métodos de imagen: la RNM permite evaluar la extensión locorregional (invasión miometrial, muchas limitaciones) y la TAC es el mejor método para extensión linfática. A pesar de ello, por menor coste, se usa la ecografía transvaginal.

FACTORES PRONÓSTICOS-LINFADENECTOMÍA

1. Grado histológico: a medida que el tumor es más indiferenciado (mayor G) aumenta la incidencia de invasión miometrial profunda y la posibilidad de afectación ganglionar, disminuyendo la supervivencia.
2. Invasión miometrial.
3. Afectación cervical.
4. Citología peritoneal positiva (controversia).
5. Tipo histológico, cáncer distinto al endometrioides se asocian a peores tasas de supervivencia.
6. Afectación anexial y diseminación intraperitoneal.
7. Aneuploidias en el DNA tumoral, se presentan más frecuentemente en estadios avanzados y en enfermedad persistente y recurrente.
8. Invasión del espacio linfovascular, sobretodo para estadios, aumenta significativamente la recurrencia del tumor cuando la infiltración linfovascular (LVSI), dándose la mayoría en zonas extrapélvicas. La correlación de la recurrencia y la infiltración linfovascular es independiente de grado o profundidad de invasión miometrial.
9. El 25% de CE se detectan mutaciones y sobreexpresión del gen supresor p53 y sobreexpresión del oncogen Her 2/neu, relacionado con estadios avanzados y mal pronóstico.

En general, la importancia de estos factores está relacionados con la probabilidad de afectación ganglionar. El estado ganglionar es un factor pronóstico fundamental ya que su afectación se asocia a una elevada tasa de recurrencia y a una disminución de la supervivencia. Las técnicas disponibles para valorar preoperatoriamente el estado nodal (linfografía, TAC, RNM) no tienen una buena seguridad diagnóstica, presentando cifras elevadas de falsos positivos y negativos.

La realización de linfadenectomía pélvica (valor de estadiaje y terapéutico), depende de la presencia de factores pronósticos bien establecidos y conocidos como indicadores prequirúrgicos de linfadenectomía. No obstante, no todos ellos son establecidos antes de la cirugía, incluye: grado 3, grado 2 en tumor con diámetro >2 cm, extensión cervical, anexial (extrauterina), invasión miometrial >50%, afectación del espacio linfovascular, o histología desfavorable (seroso, células claras).

No existen métodos para determinar directamente la profundidad de invasión miometrial antes de la cirugía, sí indirectamente con la RNM. La eficacia ha sido mejorada con la introducción del gadolinio como método de contraste.

Creasman et al en 1987 demostró que el grado histológico y la invasión miometrial estaban correlacionados con la incidencia de metástasis ganglionares. Sin embargo, la mayor invasión miometrial junto con el más alto grado histológico eran capaces de detectar sólo un 34% de los casos con afectación ganglionar.

En CE los ganglios más frecuentemente afectados son los pélvicos.

Las indicaciones de linfadenectomía pélvica y paraaórtica establecidas por la FIGO dan controversias ya que no especifican el número mínimo necesario de ganglios; existe consenso en no realizar muestreo en IAG1. Otros autores extienden esta actitud a todo IA independientemente del grado, ya que sólo el 1% de éstas tienen enfermedad extrauterina.

Existe consenso en realizar linfadenectomía paraaórtica en los mismos casos que linfadenectomía pélvica y además cuando:

- ganglios pélvicos afectos
- paraaórticos sospechosos
- otros consideran que siempre salvo IAG1 y estadio IV.

El CA125 ha sido utilizado clásicamente como marcador de recurrencia y para monitorización de respuesta al tratamiento postquirúrgico. Si los niveles estaban muy aumentados previos a la cirugía, al tiempo que el diagnóstico, el CA125 marcaba un importante riesgo para el desarrollo de enfermedad recurrente. Muchos estudios muestran que la respuesta a tratamiento QMT adjuvante y que la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años es menor si los niveles de CA125 previos son >35 U.

CA125 levels in the preoperative assessment of advanced-stage uterine cancer. Am J Obstet Gynecol, Volumen188 (5). May 2003

El objetivo de este estudio es comparar los niveles de Ca125 previos a la cirugía con otros factores pronósticos bien conocidos, y ver cómo es de eficaz detectando enfermedad extrauterina (estadios III-IV), y la afectación ganglionar; evaluar al Ca125 como fc poco independiente.

Se trata de un estudio retrospectivo, que incluye un total de 65 mujeres diagnosticadas de CE, entre junio de 2000 y marzo de 2002. En todos los casos se realizó cirugía de estadiaje, incluyendo linfadenectomía pélvica y paraaórtica, así como previamente se evaluó los niveles de Ca125, correlacionando éstos con estadio, grado, profundidad de invasión miometrial y afectación de espacio linfovascular (LVSI).

Se realizaron curvas ROC para cada parámetro pronóstico.

Material:

Un total de 65 mujeres con edad media de 61 años.

Nivel Ca125 preIQ rango: 3,6 a 1077 U, una media de 173 U. La distribución de los pacientes por estadio fue: I 40 pac, II 6pac, III 14pac, IV 5pac.

Resultados:

- Niveles de Ca125 en fx del estadio: a mayor estadio tumoral, más elevados eran los niveles de Ca125 (para E I-II:42,7, para E III-IV:346,9), diferencia estadísticamente significativa.
- Niveles de Ca125 y status nodal: los pacientes sin afectación ganglionar tienen niveles menores (42,7), que los que tienen ganglios positivos (241), diferencia estadísticamente significativa.
- Correlación Ca125 con el grado histológico, aumenta el nivel a medida que aumenta el grado, la profundidad de invasión miometrial y presencia de invasión linfovascular, diferencias estadísticamente significativas.

Curvas ROC son usadas para cada parámetro, obtenemos que con el uso de la invasión miometrial, LVSI y grado predecimos enfermedad extrauterina en un 73,7 y 80%, respectivamente, sin embargo usando el Ca125 con un nivel de corte o cutoff de 37 U predecimos correctamente enfermedad avanzada (est III-IV) en un 94-95% (S 94-95%, E 90%, VPN 97%, VPP 78%).

Conclusiones:

Se propone que el nivel de Ca125 de ≥ 37 es tan válido como otros factores poco tradicionales en la detección prequirúrgicos de enfermedad avanzada y afectación ganglionar.

En este estudio el nivel de corte de 37 es el que mejor identifica a los pacientes que tienen mayor probabilidad de metástasis ganglionares y por tanto se beneficiarían de linfadenectomía.

- ▶ Niveles elevados Ca125 (nivel cutoff a determinar según estudios) se relaciona con enfermedad extrauterina, afectación ganglionar, así como de una mayor probabilidad de invasión miometrial profunda, LVSI y mayor grado histológico.
- ▶ El Ca125 debe ser incluido en el estudio prequirúrgico en todo paciente con cáncer endometrial como factor predictor independiente y significativo de afectación ganglionar y enfermedad extrauterina, además es potencialmente mejor que otros factores (mayor S, E y VP).

Diferentes estudios: Hseih et al mostró un *cut off* de 40 U (S77, E81), Dotters et al uso *cut off* de 20 U o grado 3 o ambos, e identificó el 75 a 87% de pacientes que requerían linfadenectomía.

Combined use of magnetic resonance imaging, Ca 125 assay, histologic type, and histologic grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol, Volume 188 (5), May 2003

El objetivo es identificar a que pacientes con CE debemos realizar linfadenectomía, en base al estudio prequirúrgico.

Material:

A un total de 214 mujeres con CE, diagnosticadas durante el periodo 1993-2000, se les realizó: RNM, biopsia endometrial, determinación Ca125 con el fin de determinar el grado histológico (G), tipo histológico, profundidad de invasión miometrial, volumen tumoral y nivel Ca125 antes de la cirugía. Posteriormente a todas ellas se realizó histerectomía, salpingo-ooforectomía bilateral, lavados y citologías junto con linfadenectomía pélvica y paraaórtica.

El rango de edad era 23-80 (media de 60 años).

Sobre la base de la imagen de gadolinio-RNM o sólo RNM, calculamos el volumen tumoral, y posteriormente se establecen curvas de corte (ROC) relacionando el volumen tumoral con la probabilidad de afectación nodal; 2 curvas: A-afect pélvica y la B-afectac paraaórtica, los niveles de corte estarían para ganglios pélvicos en 25, luego si calculo el volumen tumoral en un CE y obtengo ≥ 25 , tengo alta probabilidad de tener metástasis pélvicas y mayor riesgo cuanto mayor sea el volumen tumoral, indicaríamos linfadenectomía independientemente de otros factores. Para ver tablas acceder al artículo mencionado.

Comentario:

Es conocido que la afectación linfática es un importante factor pronóstico en CE, que el grado, tipo histológico e invasión miometrial se relacionan altamente con el riesgo de afectación metastásica. Por lo que los pacientes son clasificados antes de la cirugía, si es necesario linfadenectomía o no. Sin embargo no existen métodos preoperatorios para determinar la invasión miometrial con eficacia. En muchos centros se evalúa a través de métodos indirectos con el uso de la RNM o por estudio histológico de pieza de biopsia. Es cuestionable si la determinación indirecta por RNM da la suficiente evidencia para justificar la linfadenectomía. En este estudio se hace uso del volumen tumoral como marcador más fiable que la imagen de RNM.

El adenocarcinoma seroso y de células claras ha sido asociado a peor pronóstico y supervivencia. El pronóstico de este tipo específico de células es independiente de la afectación ganglionar u otros factores histopatológicos (el grado sólo se evalúa en los CE endometrioides).

No han sido establecidos marcadores específicos para CE. Sin embargo está demostrado que la elevación de los niveles de Ca125 son de elevada utilidad, más que otros factores, en la predicción del estado nodal y por tanto en la indicación, por si solo como único factor de linfadenectomía.

Avances en ginecología oncológica: controversias en el tratamiento de cáncer endometrial (SEGO, junio 2003)

Ca125 (pag 70-71) se sabe que existen elevaciones tanto en CE como en la enfermedad recurrente. En el CE el nivel de corte indicado es de 20 U.

Los niveles elevados preoperatoriamente tienen una buena correlación como factor pronóstico que indican la necesidad de linfadenectomía.

Sus niveles elevados preIQ sugieren extensión extrauterina de la enfermedad.

Un nivel elevado preIQ podría considerarse indicación de linfadenectomía.

Indicaciones de linfadenectomía:

- nivel de Ca125 elevado prequirúrgico.

CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO

Aitziber Elvira

En la actualidad estamos asistiendo a un aumento de casos de estos cánceres en mujeres jóvenes menores de 35 años, y uno de los factores claramente definidos es la presencia de antecedentes familiares directos, sobre todo en el cáncer de mama. En las pacientes con historia familiar de cáncer de mama, no parece existir el efecto protector de la menarquia tardía ni el factor de riesgo del embarazo tardío.

La mayoría de los cánceres son espontáneos. Se estima que un 10%-20% podría estar relacionado con algún tipo de factor genético hereditario, de los cuales sólo el 10% de los cánceres de ovario y del 5% de los de mama son hereditarios, con una herencia mendeliana simple de transmisión AD (aproximadamente la mitad de los casos), de al menos, dos genes mayores de predisposición con fuerte penetrancia para el cáncer de mama, el BRCA 1 y el BRCA 2, que pueden ser transmitidos por vía materna o paterna.

Estudios no lejanos hablaban de una predisposición al cáncer de mama y ovario en mujeres con mutaciones de BRCA1 y BRCA2 del 45% y del 35%. Hoy en día parece que esos valores están sobrestimados. En España se considera que sólo el 9,1% de los cánceres en familias con cáncer hereditario se debe realmente a la mutación de estos genes, por lo que se piensa que existen otros genes implicados en este proceso, como son el p53 (cromosoma 17 - 17p13.1), el gen de la Ataxia telangiectasia (cromosoma 11 - 11q23.1) y el oncogen H - ras1 (cromosoma 11 - 11p15.5). El gen de la AT tiene un aumento de riesgo estimado en un 8% mediante el aumento de sensibilidad a las radiaciones. El H-ras1 parece estar asociado a cáncer de mama y ovario cuando uno de los alelos se comporta de forma inestable. Los genes reparadores relacionados con el cáncer colorectal no polipoides (hMSH2, hMCH1, hPMS1 y hPMS2), incrementan el riesgo de cáncer de ovario. Otro de los últimos genes estudiados es el PTEN (MMAC1 cromosoma 10 - 10q23.3), pero se sigue creyendo la existencia de más.

Los BRCA 1 y BRCA2 funcionan como genes supresores de tumores. La oncogénesis ocurre cuando muta la línea germinal del BRCA. La pérdida de estos genes podría llevar indirectamente a la aparición de mutaciones o a la activación inapropiada de oncogenes. Por otra parte, la pérdida de la integridad del genoma, podría acarrear daño en el ADN en los puntos de chequeo y en la vía del p53 (una alta proporción de mutaciones en BRCA1 está asociada a mutaciones de p53). Se han descrito multitud de mutaciones de estos genes.

BRCA1

Una de sus funciones es mantener la integridad del genoma. Se halla en el cromosoma 17 - 17q21. Está relacionado con el cáncer de mama, cáncer de ovario, de colon y de próstata.

A los 70 años la probabilidad de tener un cáncer de mama es del 73%-87% y de ovario del 21 - 63%. A los 50 años, aproximadamente, la mitad de las mujeres podrían tener un cáncer de mama y de los 20-29 años el 33%.

Se han descrito correlaciones clínico-patológicas significativas: las pérdidas alélicas de la región descrita se han asociado a mayor tamaño tumoral, alto grado histológico y menor tasa de recurrencia tras QT adyuvante.

BRCA2

Se halla en el cromosoma 13 - 13q12-13. Además del cáncer de mama y ovario, tiene mayor riesgo de cáncer de próstata, estómago, uréter y cérvix.

El riesgo de tener cáncer de mama es similar al de BRCA1, pero no así el de ovario, que es menor, entre 15-27%.

El BRCA2 parece tener menos penetrancia que el BRCA1, tanto en el cáncer hereditario como en el esporádico y su prevalencia es más baja que la supuesta hasta ahora. No se sabe qué papel juega el BRCA" en los cánceres esporádicos de mama. Se han descrito pocas mutaciones somáticas en los genes BRCA1 Y BRCA2, por lo que no son fundamentales en el desarrollo de tumores esporádicos de mama/ovario.

El incremento fundamental del riesgo en mujeres con mutaciones del BRCA es la aparición temprana. En estas mujeres, la probabilidad de tener cáncer a los 50 años es como he dicho antes del 50% frente al 2% de la población general. También está aumentado el riesgo de bilateralidad, de 4-6 veces en la mama y 10 veces en el ovario. También están relacionados con el cáncer masculino sobre todo el BRCA2 (también el BRCA1 aunque menos). También está aumentado el riesgo de cáncer de trompas y peritoneal.

HISTORIA FAMILIAR DE RIESGO

- Historia familiar de mutación BRCA1 o BRCA2.
- Historia personal o un familiar de primer grado con cáncer de mama y ovario.

- Historia personal de cáncer de mama y además:
 - Un familiar de primer o segundo grado con cáncer de menos de 50 años de edad.
 - Un familiar de primer o segundo grado con bilateralidad de cualquier edad.
 - Dos familiares de primer o segundo grado con cáncer de mama.
 - Un familiar de primer o segundo grado con cáncer de ovario de cualquier edad.
- Dos familiares de primer o segundo grado con cáncer de ovario.
- Dos familiares de primer o segundo grado con cáncer de mama, uno de ellos diagnosticado con menos de 50 años o bilateral.
- Historia personal o familiar masculino de primer grado con cáncer de mama.

CONSEJO

Nunca debe proponerse este test de detección de la mutación como simple analítica de sangre sino incluyéndolo en un estudio extenso, guiado. Cada miembro de la familia tiene un proceso patológico y un curso clínico independiente del proceso de los demás miembros de la familia.

Es una situación delicada, unida a mucho componente emocional. La mujer debe entender que su riesgo base va a ser modificado en función de los resultados de ese test, pero no que va a enfermar seguro. El resultado del consejo debe ser establecer métodos para diagnosticar la enfermedad en un estadio precoz, mediante uno de los siguientes métodos: observación, quimioprevención o cirugía profiláctica.

CÁNCER DE MAMA

1. Observación: Todavía no está claro si como única medida disminuye la mortalidad. Se recomienda la autoexploración mensual, y el examen clínico cada 6 meses o anual junto con mamografía desde los 25-35 años ó 5-10 años antes de la aparición del primer caso de cáncer familiar. Se debe valorar también la utilidad de otros métodos como los de la RMN.
2. Quimioprevención profiláctica. Tamoxifeno: Se ha observado una disminución del riesgo de cáncer de mama en un 49% en mujeres de alto riesgo, cuando los receptores estrogénicos son positivos. El BRCA1 no suele tener RE ni RP positivos, al contrario que el BRCA2 que sí los tiene. Cuando se inicia el tratamiento con 35 años se ha observado una reducción de la incidencia de cáncer de mama en un 62% de las portadoras de BRCA2 pero no de BRCA1. Todavía está en estudio el papel del raloxifeno y de los inhibidores de la aromatasa. Por otro lado en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, el tamoxifeno reduce el riesgo de cáncer contralateral en un 50% tanto en las portadoras de BRCA2 como de BRCA1. Por otro lado aumenta el riesgo de adeno de endometrio y de tromboembolismo.
3. Mastectomía profiláctica: La mastectomía bilateral profiláctica disminuye en un 90% el riesgo de cáncer de mama y de mortalidad en mujeres de alto riesgo. La mastectomía profiláctica contralateral disminuye mucho el riesgo de recurrencia, pero no está demostrado el aumento de la supervivencia. Es necesario un buen consejo a la paciente y valorar las secuelas psicológicas y postquirúrgicas.

CÁNCER DE OVARIO

1. Observación: No existen métodos de screening de cáncer de ovario. Métodos como ca125 y la eco vaginal son ineficaces en la población general pero podría ser de utilidad en las mujeres de alto riesgo. Sería conveniente realizarla cada 6 meses o anual desde los 25-35 años.
2. Quimioprevención. Acos: Independientemente de la composición específica del ACO, la incidencia de cáncer de ovario epitelial en la población general disminuye un 40% tras la toma de al menos 3 meses consecutivos y disminuye más a mayor duración del tratamiento. En las pacientes con mutaciones de BRCA, su uso está asociado a una disminución del riesgo en un 60% tras 6 años de toma. El problema es que podría aumentar el riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de la mutación.
3. Cirugía profiláctica: salpingo - ooforectomía, histerectomía y ligadura de trompas. El riesgo de las mujeres con mutaciones de BRCA justifica la recomendación de ovariectomía en mujeres de 35 años, lo cual reduce el cáncer de ovario en un 85-90% y también el de mama en un 50-70% comparando con la sola observación. De todas formas, todavía queda un pequeño riesgo de carcinomatosis peritoneal. Existen estudios que hablan de un aumento de la supervivencia en más de 5 años en mujeres mastectomizadas y ovariectomizadas. Aunque no existe evidencia rigurosa de aumento de riesgo de cáncer de útero en mujeres con BRCA algunos autores recomiendan histerectomía y doble anexectomía (HTA + DA), por este riesgo además del de trompas de Falopio. Existen autores que recomiendan HTA + DA en mujeres con BRCA y tamoxifeno como preventivo.

La ligadura de trompas (LT) disminuye el riesgo de cáncer de ovario en BRCA1 pero menos que la ovariectomía. La combinación de LT y ACOs parece reducir el riesgo de cáncer de ovario en un 72%. Esta opción sería interesante en las mujeres más jóvenes, practicando la ovariectomía más adelante.

CÁNCER COLORECTAL HEREDITARIO NO POLIPOIDEO

El riesgo de cáncer colorectal es del 80%, pero además tienen un riesgo aumentado de cáncer de endometrio del 20-40% y de ovario en un 12%. Por lo tanto, se les podría ofrecer, además del tratamiento del colon, HTA + DA profiláctica.

BIBLIOGRAFÍA

- Fady Khouny-Collado et al. Hereditary Breast And Ovarian Cancer: What the Primary Care Physician Should Know. Obstet Gynecol Surv 2004; 59 (7): 537-542.
- Mark E. Robson. Clinical Considerations in the Management of Individuals at Risk for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Cancer Control 2002; 9 (6): 457-465.
- Daly M.B. et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology-v. 2004.
- F. Bonilla. Cáncer de mama y predisposición genética. Cáncer de mama: biología, diagnóstico y tratamiento. 2000; 17-32

ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA

Marina Navarro Navarro y Ainhoa Salegui

INTRODUCCIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional es una enfermedad en la que existe importantes lagunas conceptuales en cuanto a su fisiopatología, clasificación y tratamiento. Es la consecuencia de una alteración genética que acontece en el momento de la fecundación. Se trata de una proliferación anormal del trofoblasto y de una alteración del genoma paterno, con una contribución materna ocasional. En el transfondo del proceso fisiopatológico existe un producto genéticamente extraño al anfitrión materno. El desarrollo y progresión de la enfermedad parece estar mediado por la histocompatibilidad entre la pareja.

Su prevalencia en nuestras latitudes es relativamente baja aunque no excepcional. Sin embargo es una enfermedad con un potencial lesivo importante que precisa protocolos de tratamiento y seguimiento sofisticados, con el fin de conservar la supervivencia de la enferma. Existen zonas con incidencias 10-15 veces superiores como en Oriente y determinadas áreas latinoamericanas. Actualmente los movimientos migratorios han condicionado que se aprecie un incremento en nuestro medio.

Las capacidades diagnósticas de la ecografía han hecho que su detección sea muy precoz, obviándose los casos extremos de antaño con úteros muy grandes y complicaciones pulmonares y cerebrales, que con frecuencia terminaban en histerectomía. Normalmente el diagnóstico se realiza antes de la duodécima semana, e incluso antes de presentar los signos clínicos clásicos, lo que permite un diagnóstico más precoz, menos agresivo y con buenos resultados.

Con los tratamientos actuales las tasa de curación alcanzada es cercana al 85%.

EPIDEMIOLOGÍA

Los dos únicos factores de riesgo de mola hidatiforme y coriocarcinoma claramente establecidos son el antecedente de mola y la edad materna. También parece bien establecida la mayor incidencia en países asiáticos, particularmente Japón. El resto de factores son cuestionables.

La edad materna es el factor de riesgo mejor establecido. El periodo de mayor riesgo se sitúa entre los 35 - 40 años y crece exponencialmente. La edad paterna no parece ser un factor de riesgo independiente.

El antecedente de embarazo molar previo aumenta el riesgo de sufrir una nueva mola en 20 a 40 veces.

El riesgo de mola parcial parece estar relacionado con la historia reproductiva de la paciente (ciclos menstruales irregulares y el uso de ACO durante mas de 4 años).

El riesgo de mola completa podría estar relacionado con el bajo consumo de carotenos y ácidos grasos animales. Esta observación corresponde con la mayor incidencia de mola en regiones con bajo consumo de vitamina A.

El riesgo de coriocarcinoma después de una mola es 1.000 veces mayor que tras un parto normal.

El riesgo de coriocarcinoma aumenta en mujeres con grupo sanguíneo A ó O embarazadas por hombres del grupo O ó A, respectivamente.

FORMAS CLÍNICAS Y ANATOMO-PATOLÓGICAS

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) define un grupo heterogéneo de lesiones originadas en el tejido trofoblástico y, por tanto, puede ocurrir tras cualquier episodio gestacional, ya sea embarazo a término, aborto o embarazo ectópico. Las diferentes formas son:

Mola hidatiforme

Se caracteriza por la degeneración hidrópica y el edema del estroma vellositario, la ausencia de vascularización en las vellosidades coriales y la proliferación del epitelio trofoblástico, pero conservándose la estructura diferenciada vellositaria.

Es una enfermedad localizada que normalmente se resuelve con la evacuación uterina y, en principio, no debe ser considerada ni invasiva, ni neoplásica, ni maligna. En el 10% de los casos da lugar a una enfermedad trofoblástica persistente (ETP), por lo que es imprescindible un adecuado seguimiento tras su evacuación. Incluso puede aparecer tras un parto a término con feto vivo (1/50.000).

Se distinguen dos entidades muy diferentes:

- Mola completa: es el resultado de la fecundación de un óvulo "vacío", es decir con material genético ausente o inactivo. En el 90% de los casos la fecundación se produce por un espermatozoide haploide 23X que se duplica, resultando un cariotipo aparentemente normal 46XX. En el 10% restante, la fecundación se produce por dos espermatozoides, resultando un cariotipo 46XY y probablemente 46XX.

Teóricamente, un cariotipo 46YY sería posible, pero no ha sido descrito, y por tanto, no debe ser viable.

- Mola parcial: Al contrario que en la mola completa, existe material genético materno. El 90% se debe a la fecundación de un óvulo por dos espermatozoides, resultando un cariotipo triploide. El 10% restante es variable. Presenta crecimiento retardado y múltiples malformaciones genéticas.

	PARCIAL	COMPLETA
Cariotipo	69 XXY69 XXX (+frec.)	46 XX46 XY
Feto	Presente	Ausente
Amnios, cels. rojas fetales	Presentes	Ausentes
Edema vellosidades	Focal	Difuso
Presentación clínica		
Diagnóstico	Aborto	Gestación
Tamaño uterino	Pequeño para EG	50% más grande que EG
Quistes teca luteínicos	Raros	15-25%
Complicaciones médicas	Raros	Menos del 25%
Secuelas malignas postmolares *1	Menos del 5%	6-32%
B-hCG		+elevadas

* HTA, hipertiroidismo, anemia, hiperemesis

Mola invasiva

Es una enfermedad confinada al útero caracterizada por edema vellositario con proliferación trofoblástica que invade miometrio.

El 75% de las molas invasivas son molas completas y el 25% coriocarcinomas.

Hay que evitar legrados por el riesgo de la perforación uterina.

Coriocarcinoma

Es un tumor epitelial altamente invasivo. El diagnóstico histológico exige la demostración de una doble población de citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto, la ausencia total de vellosidades coriónicas y la evidencia de invasión miometrial. Macroscópicamente aparece como nódulos hemorrágicos reflejo de la elevada capacidad angioinvasiva del tumor.

Puede producir metástasis tempranas, siendo las localizaciones más frecuentes vagina, pulmón, hígado y cerebro.

Puede ocurrir tras cualquier tipo de gestación. Se produce en 1 de cada 16.000 embarazos normales, 1 de cada 15.000 abortos y 1 de cada 40 molas completas. La frecuencia de los distintos tipos de gestación previa es la siguiente: 45% mola hidatiformes, 25% embarazo normal a término y 5% de embarazos ectópicos.

Los factores de riesgo para el desarrollo de coriocarcinoma tras un embarazo a término son: edad materna superior a 35 años, multiparidad, uso prolongado de anticonceptivos (más de 5 años), grupo sanguíneo materno A y bajos niveles de estrógenos.

Hay que evitar legados para evitar la morbilidad y la mortalidad de la perforación uterina.

Evitar realizar biopsia de las metástasis por riesgo de hemorragias (sangran mucho).

Hay que sospechar enfermedad trofoblástica en toda mujer en edad reproductiva con enfermedad metastásica sin primario conocido. Todo lo que necesitamos es b-HCG y descartar embarazo. Tener en cuenta que se han descrito coriocarcinomas gestacionales hasta 18 años después del embarazo.

Tumor del lecho placentario

Constituye un 1% del total. Las células son intermedias entre el citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto. No hay vellosidades coriales pero al contrario que en el coriocarcinoma, el peculiar modelo dimórfico de citotrofoblasto anaplásico está ausente. Se caracteriza por ser de crecimiento lento y quimiorresistente.

Los niveles de B-hCG son bajos respecto a otros tipos de enfermedad trofoblástica maligna, pero las células contienen abundante lactógeno placentario humano (HPL) y fosfatasa alcalina placentaria (PAP), cuya determinación por inmunohistoquímica puede ser útil en la diferenciación.

DIAGNÓSTICO

Anamnesis

- Metrorragia: es el signo más habitual (97%). Es variable en frecuencia e intensidad, pudiendo provocar anemias graves. Se produce por la rotura de los vasos maternos, al separarse las vesículas de la decidua. A veces se acompaña de dolor en hipogastrio.
- Náuseas, vómitos e hiperémesis: (30%). Se deben al aumento en los niveles de HCG.
- Preeclampsia: (25%). Su aparición precoz es muy sugestiva de embarazo molar.
- Expulsión de vesículas: (11%). Es un signo patognomónico, aunque tardío e infrecuente.
- Hipertiroidismo: (7%). Se debe a la similitud entre la subunidad alfa de la HCG y de la TSH. La crisis hipertiroidica, consistente en hipertermia, convulsiones, arritmias cardíacas y shock cardiogénico. Se puede desarrollar en el curso de la evacuación uterina. Para evitarla, se administrarán betabloqueantes como propanolol previamente a la anestesia y evacuación.

- Insuficiencia respiratoria aguda: (2%). Guarda relación con la embolización pulmonar de células trofoblásticas, así como con la asociación con preeclampsia e hipertiroidismo. Es una de las complicaciones potencialmente mortales. Suele ocurrir a las 4 horas posteriores a la evacuación uterina y se caracteriza por disnea, taquicardia e hipotensión arterial. El tratamiento se basa en la oxigenoterapia (incluyendo ventilación mecánica si fuera preciso) y un curso corto de esteroides en dosis altas.

Exploración general

Nos permitirá descartar signos de preeclampsia, hipertiroidismo o insuficiencia respiratoria.

Exploración ginecológica

- Cérvix cerrado. Metrorragia variable. Rara vez expulsión de vesículas.
- Mayor tamaño uterino que el correspondiente a la edad gestacional (60%) (discrepancia de incluso 4 semanas de amenorrea, pudiendo deberse al propio tumor o a la hemorragia intrauterina). En 20% se corresponde con amenorrea y en el otro 20% es menor.
- Quistes tecaluteínicos (30%) muchas veces bilaterales, multiloculados, y pueden asociar ascitis. Se deben a la similitud en la subunidad alfa de HCG, FSH y LH. En el 3% se complica con rotura, infección o hemorragia. El tamaño >5 cm es un factor de riesgo para el desarrollo de ETP. Suelen desaparecer en 8 semanas y rara vez precisan tratamiento.
- Ausencia de latido cardíaco en caso de mola completa.

Determinación de b-HCG

Tiene una alta S y E y es de gran utilidad en el diagnóstico y seguimiento, siendo la prueba princeps en el diagnóstico de la ETG.

La HCG consta de dos subunidades; la alfa (similar a la de la FSH, LH y TSH) y la beta, que es diferente y específica.

Se puede determinar en plasma y orina.

En gestación normal la b-HCG se incrementa progresivamente hasta la semana 12 alcanzando valores de 100.000 mUI/ml, para después ir descendiendo. Un nivel superior a 200.000 sugiere el diagnóstico de enfermedad molar.

En la mola hidatiforme los niveles se encuentran muy elevados, aunque su curva siempre debe compararse con la del embarazo normal, para la misma edad gestacional, laboratorio y método.

Hasta un 15% de las neoplasias epiteliales pueden producir b-HCG, en mayor proporción páncreas, estómago y ovario. Cifras superiores a 40.000 mUI/ml en plasma o 100.000 mUI/ml en orina sugieren degeneración molar, aunque también pueden observarse en el tumor de células germinales.

La llamada b-HCG fantasma es una situación en la que el aparato detector interactúa con anticuerpos heterófilos inespecíficos, dando un resultado falso positivo. Para distinguir entre una b-HCG positiva y un falso positivo se realizará una cuantificación seriada de b-HCG en orina, ya que los anticuerpos heterófilos no se eliminan por orina.

Se sospecha un falso positivo ante una b-HCG en meseta a bajos niveles y que no responde a distintas maniobras terapéuticas.

Anatomía patológica

Dará el diagnóstico de certeza.

Es necesario el estudio histológico sistemático en toda gestación no evolutiva.

Ecografía

Gracias a la ecografía sistemática del primer trimestre, su diagnóstico es cada día más precoz. Es de gran utilidad, aportando información sobre el contenido uterino, aspecto de los ovarios y posible invasión miometrial.

Son datos ecográficos sugestivos:

- Útero mayor que amenorrea.
- Ausencia de estructuras embrionarias en la mola completa.
- Cavidad ocupada por multitud de ecos de baja amplitud (imagen en copos de nieve o panal de abeja). A veces, zonas anecoicas que corresponden con hemorragias intra-tumorales.
- Quistes tecaluteínicos, con una imagen redondeada, eco negativa y multilocular, la mayoría de las veces bilateral.

El aspecto del coriocarcinoma es similar al de la mola invasiva, una masa esférica ecogénica en el miometrio.

La imagen ecográfica del tumor del lecho placentario es de lesiones quísticas similares a la mola pero la cubierta placentaria es parcial y heterogénea.

Con el uso de la sonda vaginal se consiguen imágenes más concluyentes así como un diagnóstico más precoz.

La ecografía doppler es útil para estudiar las arterias ilíacas, uterinas y tumorales y puede detectar recurrencia o invasión del miometrio.

TAC

La ETG se observa como un aumento de tamaño con masa uterina focal. Los nódulos intrauterinos pueden ser hipo o isodensos en relación con el miometrio en el TAC con contraste. A menudo son excéntricos y de bordes irregulares, con áreas de hemorragia y necrosis en su interior.

ESTUDIO DE EXTENSIÓN

La ETG metastatiza en el 6-19% de los casos, mayoritariamente el coriocarcinoma, siendo la principal vía de diseminación la hematógena.

- 1) Metástasis pulmonares: el TAC es la exploración más sensible para su detección. El 41% de los pacientes sin evidencia de lesiones en la radiografía de tórax tiene el TAC positivo. El derrame pleural suele ser hemático y se produce cuando los nódulos pulmonares sangran en el espacio pleural.
- 2) Metástasis hepáticas: aparecen en un estadio tardío de la enfermedad. Puede existir ascitis, pero son raras las adenopatías. El TAC con contraste es la técnica indicada para su detección, mientras que la RNM no ofrece ninguna ventaja.
- 3) Metástasis en SNC: se presentan como crisis comiciales, cefalea, y déficits motores o sensitivos focales. Tanto el TAC como la RNM son válidas para su identificación.
- 4) Metástasis vaginales: se evalúan por tacto bimanual. El TAC y la RNM son útiles para valorar la extensión a parametrios.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Hemorragias del primer trimestre, en especial con aborto y embarazo ectópico.
- Casos de desproporción entre el tamaño uterino y la edad estacional (error en la FUR, embarazo múltiple, mioma asociado, hidramnios...).

ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

La estadificación anatómica de la FIGO inicialmente incluía las localizaciones anatómicas donde se encontraba la enfermedad, pero carecía de valor pronóstico, dada la poca relevancia de la cirugía en el tratamiento inicial. Posteriormente fue revisado en 1992 y se añadieron nuevas variables que permiten seleccionar mejor los subgrupos de pacientes que van a responder mejor a diversas terapias. El valor pronóstico de este sistema ha sido revisado y parece que es capaz de predecir de manera fiable la evolución y elección terapéutica. La clasificación de la FIGO es la siguiente:

Estadio	Criterios
I	enfermedad confinada a útero
A	sin factores de riesgo
B	un factor de riesgo
C	dos factores de riesgo
II	enfermedad con extensión extrauterina pero limitada a estructuras genitales (anejos, vagina, ligamento ancho)
A	sin factores de riesgo
B	un factor de riesgo
C	dos factores de riesgo

2) > 6 meses desde el final de embarazo

No se recomienda la inducción del aborto con oxitócicos ni prostaglandinas por el riesgo de embolizaciones de material trofoblástico. Tampoco se recomienda la preparación del cuello con prostaglandinas si es posible. No hay datos sobre mifepristona.

En casos de molas parciales en los que la existencia de partes fetales impiden el legrado por aspiración, se puede emplear la terminación médica del embarazo.

Las principales complicaciones de la evacuación son la perforación, hemorragia, infección y la embolización pulmonar trofoblástica.

El legrado de repetición no está indicado, salvo que persistan restos molares.

En determinados casos (mujeres que ya hayan cumplido sus deseos genésicos, mayores de 40 años, patología uterina asociada, perforación uterina o hemorragia incontrolable) se puede contemplar la histerectomía. Esta técnica reduce el riesgo de enfermedad postmolar en comparación con el legrado por aspiración. Aun así, el riesgo persiste en un 3-5% de las histerectomías, por lo que hay que seguir con los controles post-quirúrgicos.

Seguimiento postevacuación

Hay dos posibilidades:

- Quimioprofilaxis en mujeres de alto riesgo:

Los factores de riesgo son: edad mayor de 40 años, b-HCG mayor de 100.000 mUI/ml, útero mayor que amenorrea, quistes tecaluteínicos mayores de 5 cm, mola completa con cromosoma Y, retraso en la evacuación superior a 4 meses, antecedente de ETG, manifestaciones clínicas severas, grupos sanguíneo de los padres O/A ó A/O.

- Seguimiento intensivo:

- Determinación de b-HCG plasmático: inicialmente semanal hasta alcanzar 3 títulos negativos (menor de 5 mUI/ml) consecutivos. Posteriormente de forma periódica hasta 6-12 meses.
- Control ginecológico y ecográfico seriado: valorando metrorragias y el tamaño y consistencia del útero. A las dos semanas postevacuación y después cada tres meses.
- Estudio radiológico torácico: en función de la evolución clínica y analítica.

Hay que evitar una nueva gestación durante el seguimiento (hasta que lleve al menos 6 meses con cifras de b-HCG normales). Se puede recomendar un método de barrera o anticonceptivos orales, que no aumentan la incidencia de enfermedad postmolar ni alteran los valores de B-HCG. No se recomienda el DIU.

Siempre tener en cuenta que las mujeres con molas previas tienen un riesgo x10 de tener una segunda mola en otro embarazo. Todos los futuros embarazos habrá que seguirlos con ecografía precoz y tras la finalización de los mismos estudio histológico que excluya enfermedad recurrente.

El 90% de los casos evoluciona satisfactoriamente. Por el contrario, en el resto de las mujeres la curva de regresión de la b-HCG es anormal, aparecen metástasis o hay confirmación histológica de coriocarcinoma.

En el subgrupo de alto riesgo la posibilidad de una Enfermedad Trofoblástica persistente (ETP) alcanza un 45%, mientras que en el resto la incidencia es del 6-9%. El diagnóstico de ETP se basa en el hallazgo de niveles séricos de B-HCG estables o crecientes.

Criterios de la FIGO para la sospecha o diagnóstico de ETP son:

- 1) 4 valores de b-HCG en meseta o variación de menos del 10% en 3 semanas (día 1, 7, 14, 21).
- 2) Aumento del 10% en tres valores durante dos semanas (día 1, 7, 14).
- 3) Persistencia de b-HCG durante más de 6 meses después de la evacuación molar.

Siempre hay que descartar una nueva gestación intrauterina con ecografía y titulaciones.

La mayoría de los episodios de secuelas malignas ocurren durante los 6 meses postevacuación.

ETG MALIGNA

- 1) No metastásica: Monoquimioterapia Metrotexate+A. Folínico o Actinomicina D) .

Es la forma de presentación más frecuente. Se correlaciona con el estadio I de la FIGO y es de buen pronóstico.

El tratamiento habitual es con Metrotexate (MTX) i.m. semanal (30-50mg/m²) asociado a Ac. Folínico. Es necesaria una función hepática y renal normal. Con este régimen se consiguen unas tasas de curación del 70-80%.

Si presentan la función hepática o renal alterada se utilizará Actinomicina D.

Si los niveles de b-HCG aumentan o se mantienen en meseta durante el tratamiento, se intentará monoquimioterapia con otro agente.

Si aparecen metástasis o la monoterapia no es efectiva, se tratará con poliquimioterapia.

Si hay resistencia al tratamiento poliquimioterápico y la enfermedad está confinada al útero se considerará la histerectomía.

Una vez que las b-HCG se han negativizado, se puede dar uno o dos ciclos más de quimioterapia, consiguiéndose tasas de recurrencia menores del 5%.

Con este planteamiento se consiguen tasas de curación de prácticamente el 100%.

- 2) Metastásica:

- de bajo riesgo: Monoquimioterapia (MTX+A. Folínico o Actinomicina D)

Es una forma de buen pronóstico y se correlaciona con el estadio IIA y IIAA de la FIGO.

Son candidatas las pacientes con las siguientes características:

- < 4 meses de evolución.
- < 40.000 b-HCG pretratamiento.
- no antecedente de embarazo a término.
- no quimioterapia previa.

El tratamiento inicial es con monoquimioterapia, aunque el 40% necesitarán terapia alternativa.

Si se combina con histerectomía se reduce la necesidad de quimioterapia para obtener la remisión.

Con los ciclos adicionales de quimioterapia tras la negativización de la b-HCG se consiguen tasas de recurrencia menores del 5%.

- de alto riesgo: Poli-quimioterapia.

Presentan alto riesgo de resistencia a monoquimioterapia. Se corresponde con el estadio IIIC o IV de la FIGO.

Son candidatas:

- > 4 meses de evolución.
- > 40.000 B-hCG pretratamiento.
- metástasis cerebrales y hepáticas.
- antecedentes de embarazo a término.
- quimioterapia previa.

El tratamiento citostático de primera línea es la triple terapia con metrotexate, dactinomicina, clorambucil/ciclofosfamida. En un ensayo clínico se probó con otra triple terapia que incluía etopósido con o sin cisplatino, pero no se obtuvieron tasas de éxito superiores, y sí más riesgo de leucemia en supervivientes. Son necesarios más estudios randomizados.

Con frecuencia necesitan tratamiento adicional como radioterapia, en el caso de metástasis en el SNC o resección de lesiones residuales de los focos que demuestren quimiorresistencia.

A diferencia de los otros tipos de enfermedad trofoblástica maligna, la histerectomía precoz no parece mejorar los resultados.

El tratamiento de las metástasis cerebrales es muy controvertido. Con la RT se reduce el riesgo de hemorragias agudas.

Otras pautas de tratamiento son:

- Radioterapia cerebral + poli-quimioterapia (Tasas de curación del 75%).
- MTX a altas dosis + infusión de MTX intratecal (Tasas similares de curación).

El tratamiento de las metástasis hepáticas u otras localizaciones de alto riesgo no se ha establecido.

Con el ciclo adicional de quimioterapia después de la negativización de la b-HCG, se obtienen tasas de recurrencia del 13%.

El seguimiento postquimioterapia en la enfermedad trofoblástica maligna consiste en titulaciones seriadas de b-HCG (trás la negativización, cada 2 semanas durante tres meses y posteriormente mensual durante un año).

Hasta la negativización de las b-HCG, se ofrecerá a la mujer una anticoncepción efectiva.

Las recurrencias tras el primer año son <1%, aunque se han observado recurrencias tardías. El riesgo de mola en el siguiente embarazo es del 1-2%, por lo que será controlado con ecografías precoces.

Consideraciones ante paciente con mola y feto coexistente

Es un fenómeno bastante raro (1/22.000-100.000).

Se diagnostica normalmente anteparto por ecografía. En pocos casos el diagnóstico es postparto al analizar la placenta.

Parece aumentar el riesgo de hipertiroidismo, hemorragia e hipertensión inducida por el embarazo. A veces es necesario interrumpir la gestación por el riesgo de las complicaciones maternas.

En comparación con fetos únicos, embarazos gemelares con molas y fetos, presentan riesgo aumentado de ETP, mayor riesgo de metástasis y mayor necesidad de poliquimioterapia.

No se han visto malformaciones congénitas en fetos supervivientes.

No hay guías de actuación claras sobre este tipo de situaciones. Si se plantea continuar con la gestación se solicitará cariotipo fetal, Rx tórax y titulaciones. Si el cariotipo es normal, no hay malformaciones aparentes, ni tampoco metástasis, se podría plantear la continuación del embarazo.

Es importante informar detalladamente sobre los riesgos de enfermedad trofoblástica postparto y riesgos de complicaciones médicas durante el embarazo. Posteriormente se realizarán titulaciones seriadas de b-HCG.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease; ACOG Practice Bulletin No. 53, Junio 2004.
2. Folia Clínica de obstetricia y ginecología: enfermedad trofoblástica gestacional. Edit. Buenos Aires. Nº 38. Marzo 2003.
3. Protocolos de la SEGO. Enfermedad trofoblástica (www.prosego.es)

TRATAMIENTO CONSERVADOR EN MUJERES JÓVENES CON HIPERPLASIA ATÍPICA O ADENOCARCINOMA ENDOMETRIAL

Oihana Munduate

El adenocarcinoma de endometrio se presenta en mujeres menores de 40 años en un 2-14% de casos, frecuentemente aún con deseo de embarazo. Por ello, se han propuesto diferentes alternativas al tratamiento quirúrgico clásico (histerectomía más doble anexectomía) que intentan conservar el útero hasta completar la descendencia.

Es bien sabido que el diagnóstico diferencial entre el adenocarcinoma y la hiperplasia endometrial es controvertido. Las diferencias intra-interobservador dificultan la reproducibilidad del diagnóstico anatomopatológico, éste a su vez depende de la clasificación y la terminología a la que se ajusten. Esto fue estudiado por Bergeron y col:

Number of categories	Intraobserver agreement %	Interobserver agreement %
7: proliferative, secretory, simple hyperplasia, complex hyperplasia, atypical hyperplasia, adenocarcinoma, others	74 (68-81)	56 (51-61)
4: cyclic endometrium, hyperplasia, atypical hyperplasia, adenocarcinoma	79 (78-80)	64 (60-69)
3:cyclic endometrium, hyperplasia, atypical hyperplasia o adenocarcinoma	85 (81-88)	76 (73-78)

Fuente: *Conseervative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. Pascale Jadoul, M. D. Fertility and Sterility vol 80, nº 6 decembre 2*

Otros autores también han coincidido en que agrupando el diagnóstico, la reproductibilidad del diagnóstico es mayor, pero podrían agruparse patologías con diferente pronóstico.

Entre los métodos diagnósticos, la histeroscopia con biopsia guiada y la RMN como método para evaluar la invasión endometrial, parecen tener la mayor sensibilidad.

En cuanto a la evolución natural de esta patología es difícil de evaluar porque para ello no deberían seguir ningún tratamiento médico ni quirúrgico. Kurman y col. En 1985 evaluaron a 170 pacientes durante 12 meses a las cuales no se les realizó una histerectomía. De 93 casos de hiperplasia simple, 1% evolucionaron a adenocarcinoma, de 29 casos de hiperplasia compleja el 3%, de 13 hiperplasias simples con atipia el 8% y de 35 hiperplasia complejas con atipia el 29%.

Hoy lo que está generalmente aceptado es que el riesgo de adenocarcinoma está relacionado con la presencia de atipia.

El pronóstico del adenocarcinoma depende del grado, estadio e invasión miometrial, con supervivencias superiores al 93% en adenocarcinomas bien diferenciados sin invasión miometrial que se someten a histerectomía.

Adenocarcinoma endometrial en mujeres jóvenes

Representan el 2-14% de los adenocarcinomas endometriales. ¿Presentan estas mujeres los mismos factores de riesgo y pronóstico que las mujeres de mayor edad?

Factores de riesgo establecidos en el adenocarcinoma: ciclos anovulatorios, hipertensión, diabetes, obesidad, uso de estrógenos sin oposición y tamoxifeno. Tres estudios comparan la obesidad como factor de riesgo entre las jóvenes y las mayores, demostrando una incidencia significativamente superior de sobrepeso en el grupo más joven. Por ejemplo, Fabry y col en una revisión de 10 mujeres muy jóvenes con adenocarcinoma, 9 tenían sobrepeso. Por lo tanto, la obesidad podría ser un factor de riesgo importante en mujeres muy jóvenes. La nuliparidad también ha demostrado ser un factor de riesgo importante, sin embargo, sobre la hipertensión y la diabetes no existen conclusiones.

El pronóstico depende del grado histológico, estadio y de la invasión miometrial. ¿Hay diferencias entre ambos grupos de mujeres?

- estadio: ambos grupos presentan un 70% de tumores es estadio 1, no existen diferencias.
- grado: existen discrepancias entre estudios, algunos encuentran mayor porcentaje de tumores grado 1, pero otros no encuentran diferencias significativas.
- invasión miometrial: sólo hay un estudio que ha valorado este parámetro, encontrando en el grupo joven una invasión de >50% del 24% comparando con el 49% del grupo de mujeres mayores.

Dos estudios han encontrado además un aumento de cáncer de ovario asociado, en mujeres <45 años (11-26%) comparado con >45 años (4,6-2%).

La supervivencia es similar en ambos grupos, con una tasa de mortalidad del 10% para ambos.

Tratamiento conservador del adenocarcinoma de endometrio

Aunque la mayoría de investigadores han utilizado el *curetage* de repetición como el método conservador de tratamiento, actualmente los tratamientos conservadores se basan en la sensibilidad de este tumor a las hormonas.

Existen dos tipos de adenocarcinoma:

- tipo 1: asociado a hiperestrogenismo, desarrollado a partir de un endometrio hiperplásico, generalmente de bajo grado y diagnosticado en un estadio temprano. Estos tumores presentan receptores de estrógeno y progesterona.
- tipo 2: no asociado a hiperestrogenismo, desarrollado a partir de un endometrio atrófico, tienden a ser de alto grado, infiltrantes al diagnóstico y generalmente no presentan receptores hormonales.

En los últimos años se ha demostrado, además, que el 80% de los adenocarcinomas expresan receptores para GnRH. Existen distintos tratamientos hormonales que se han basado en la existencia de estos receptores de estrógeno, progesterona y GnRH:

Progestágenos (acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol)

Se han realizado varios estudios utilizando estas dos sustancias en la hiperplasia atípica y el adenocarcinoma. La respuesta varía desde un 83-94% para la hiperplasia atípica y un 57-75% para el adenocarcinoma. La tasa de recurrencia es del 13% para la hiperplasia y varía desde un 50% a un 11% en el adenocarcinoma entre los diferentes estudios.

La relativa buena respuesta permite un tratamiento conservador con altas dosis de progestágenos en mujeres jóvenes con deseo de descendencia. Sin embargo hay que advertir que este tratamiento está asociado a alteraciones de la coagulación y trombosis (5-10%), aunque esto también podría ser debido a la hipercoagulabilidad inducida por el tumor, la quimioterapia simultánea, o a riesgos individuales de la mujer. Estas trombosis también pueden ser inducidas por la alteración de los lípidos producida por los gestágenos que favorece la aterogénesis, aunque existen otros factores asociados como la hipertensión, diabetes, tabaco que la favorecen.

Este tratamiento precisa de un gran seguimiento, pues se han descubierto recurrencias incluso a los 87 meses de tratamiento. Estas recurrencias retrasan el tratamiento radical y pueden alterar el pronóstico. Se ha visto que algunas presentaban en el momento de la cirugía invasión miometrial o del istmo o cáncer de ovario asociado.

Gn RH agonistas

La mayoría de los estudios con los análogos de la Gn RH se han realizado sobre adenocarcinomas recurrentes o metastásicos tras cirugía, radioterapia o tratamiento con gestágenos.

La remisión del tumor puede llegar a ser de un 57% y la estabilización de un 35%.

Sólo hay dos estudios prospectivos que describen su uso como tratamiento primario en casos severos de hiperplasia: de 5 pacientes con hiperplasia compleja con atipia tratadas con análogos, dos regresaron a hiperplasia compleja no atípica, dos a endometrio atrófico y una no respondió.

En el caso del adenocarcinoma, sólo dos mujeres han sido tratadas, se trataba de tumores bien diferenciados que fueron tratadas durante tres meses. A los tres meses el endometrio fue normal en ambos casos, aunque no existe seguimiento a largo plazo. En resumen, la literatura al respecto es todavía pobre.

Otros tratamientos hormonales:

En el 2002, Montz y col., publicaron los resultados del uso de los dispositivos intrauterinos de progesterona en 12 mujeres con adenocarcinoma en estadio 1 G1. El diagnóstico se había realizado mediante histeroscopia y curetage, tras lo cual se les colocó un DIU de progesterona. El seguimiento fue realizado con biopsia endometrial cada tres meses, durante un año. Las biopsias fueron normales en 7 de 11 pacientes, a los 6 meses, y en 6 de 8 a los 12 meses.

Estos resultados no permiten sacar conclusiones definitivas.

Embarazo tras tratamiento conservador del adenocarcinoma endometrial

Entre 1970 y 2001, 26 mujeres de menos de 40 años han recibido tratamiento conservador consiguiéndose 31 embarazos, de las cuales 25 eran tumores bien diferenciados, G1, y una de ellas G2. La mayoría eran nulíparas. Así se demuestra que el tratamiento conservador sólo está propuesto en ellas y que la mayoría de los autores no piensan en esta opción en mujeres con hijos previos.

El tratamiento más utilizado han sido los gestágenos, durante 3-6 meses. El embarazo fue conseguido en 17 casos tras estimulación ovárica. Sólo 5 mujeres fueron sometidas a histerectomía tras el parto, de 1 mes a 2 años después, y ninguna de ellas presentaba adenocarcinoma en el estudio anatomopatológico pero una presentaba una neoplasia de ovario asociada. En las otras 21, dos experimentaron recurrencia del tumor: una a los 6 meses del parto, tras tratamiento con MPA durante doce meses y estimulación ovárica con clonidina y la otra a los 22 meses, tras tratamiento con MPA y estimulación con HMG-Hcg.

Los autores del artículo presentan una casuística corta, pero con buenos resultados. Trataron a 7 mujeres menores de 38 años con hiperplasia atípica o adenocarcinoma bien diferenciado con una resección endometrial parcial y asociaron análogos posteriormente durante tres meses, tras lo cual realizan una histeroscopia y biopsia, si la patología persistía repetían el proceso. Si el endometrio era normal, realizaban una fecundación *in vitro*; 5 consiguieron una respuesta en una primera fase y dos al repetir el proceso. Consiguieron 5 embarazos (80%) tras ser sometidas a fecundación *in vitro*.

Conclusiones

1. Existen muchas dudas a la hora de tomar la decisión de iniciar un tratamiento conservador en la hiperplasia atípica y en el adenocarcinoma de endometrio en mujeres jóvenes que desean mantener su fertilidad.
2. El adenocarcinoma tiene buen pronóstico cuando se diagnostica precozmente. Estadios II, III Y IV no son mas frecuentes en las jóvenes que en las mayores, y las tasas de mortalidad son similares. De todos modos, parece haber un aumento de riesgo de presentar carcinoma de ovario.
3. En el caso de la hiperplasia atípica, ellos consideran aceptable el tratamiento conservador, siempre y cuando sea posible un estricto seguimiento (histeroscopia y biopsia). En el adenocarcinoma de ovario, el tratamiento conservador es más discutible.
4. En el adenocarcinoma de endometrio, el tratamiento es más discutido, dado que no conocemos el grado de invasión, de acuerdo con la literatura se propone la RMN como método mas fiable.
5. En la literatura 26 mujeres consiguen embarazo tras tratamiento conservador, con dos recurrencias del tumor tras el parto.
6. En la experiencia de estos autores, de 7 mujeres, el 80% consigue gestación tras tratamiento con resección endometrial y análogos, concluyendo que este tratamiento podría valorarse en mujeres en estadio I.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Pascale Jadoul, M. D. Consevative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertility and Sterility* 2003; 80 (6).

TRATAMIENTO ADYUVANTE HORMONAL EN EL CÁNCER DE MAMA

Juncal Pineros

En la actualidad los dos avances que han demostrado disminuir la mortalidad por cáncer de mama son: el diagnóstico precoz-*screening* y la aplicación de tratamiento adyuvante sistémico, quimioterapia y hormonoterapia.

El objetivo del tratamiento adyuvante en el cáncer de mama en ausencia de enfermedad activa, es reducir el riesgo de recurrencia.

La hormonoterapia fue el primer tratamiento sistémico que se propuso para una enfermedad neoplásica.

Las estrategias para el tratamiento hormonal del cáncer de mama se basan en la modificación del medio endocrino del tumor, con el objetivo de inhibir el efecto estimulador de los estrógenos. Los estrógenos son los principales estimuladores de la proliferación celular en el cáncer de mama hormonodependiente.

La primera referencia a la respuesta de un cáncer de mama avanzado al tratamiento hormonal fue descrita por Beatson hace más de 100 años con la realización de ovariectomía. Con el tiempo, esta idea se amplió a las mujeres postmenopáusicas al descubrir que la adrenalectomía podía causar regresión tumoral.

Hoy en día el tratamiento hormonal de primera línea está basado en los antiestrógenos, el tamoxifeno.

Historia de la hormonoterapia:

- 1896 ooforectomía (Beatson)
- 1939 propionato de testosterona (Ulrich)
- 1944 dietilestilbestrol (Haddson)
- 1951 progesterona (Taylor)
- 1952 suprarrenalectomía (Huggins)
- 1954 cortisona (Segaloff)
- 1971 tamoxifeno (TMX) (Cole)
- 1973 dosis altas de acetato de medroxiprogesterona (MPA) (Pannuti)
- 1977 aminoglutetimida (Santem)
- 1982 análogos de LH-RH
- 1987 nuevos antiestrógenos: toremifén, droloxifén
- nuevos antiaromatasa: exemestano, fadrozol

Para predecir la respuesta al tratamiento hormonal se han estudiado varios parámetros biológicos en el tejido cancerígeno. El factor más importante para pronosticar ésta respuesta es la concentración de receptores de esteroides hormonales. En las pacientes no seleccionadas con receptor desconocido, 30% de ellas reacciona a la hormonoterapia. Esta respuesta aumenta en 40 a 70% en aquellas con receptor (R) estrogénico (E) positivo (y depende tanto de las concentraciones de receptores estrogénicos como de las de los receptores de progesterona (P)).

La proporción de tumores con RE positivos es más alta en postmenopáusicas (65-80%) que en premenopáusicas (45-60%).

Los tumores resistentes a la hormonoterapia no expresan RE o de la P, o incluso algunos tumores con RE positivos fallan en los tratamientos endocrinos. Se piensa que la heterogenicidad molecular de los R hormonales es la principal causa de resistencia, así como también la selección de células con mutantes "sin respuesta". A su vez, diversos factores como el c-erbB2 (HER2/neu) indican una respuesta poco favorable a la terapia hormonal.

Las distintas formas de terapia hormonal actúan disminuyendo el efecto de los estrógenos:

- bloqueando la unión del estrógeno a su receptor (antiestrógenos: tamoxifeno)
- reduciendo las concentraciones séricas o intratumorales de estradiol (inhibidores de aromatasa)
- inhibir la producción de estrógenos (ablación ovárica, análogos GnRh)

Hoy en día la efectividad de la hormonoterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama y RE positivos es incuestionable. El TMX es reconocido como el fármaco de primera elección en hormonoterapia. Ha demostrado ser efectivo, aumentando la supervivencia libre de enfermedad, y la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama y RE+, independientemente de la afectación ganglionar, edad, status menopáusico o empleo de quimioterapia.

Es una sustancia no esteroidea con actividad antiestrogénica, sintetizada en 1966.

En 1971 se presentó el primer estudio preliminar sobre la eficacia clínica del TMX en el cáncer de mama avanzado, siendo aprobado su uso en 1977.

La principal actividad antitumoral se ejerce a nivel de los R citoplasmáticos estrogénicos por mecanismo competitivo, el complejo TMX/RE impide la transcripción genética, la síntesis de DNA, el crecimiento celular e influye sobre otros factores implicados en la proliferación celular.

Además de los efectos antitumorales el TMX tiene acciones sistémicas, aunque es uno de los fármacos menos tóxicos de los utilizados. Dado su acción agonista estrogénica se han descrito efectos colaterales como un aumento del colesterol LDL, reducción de la antitrombina III... así también un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso respecto a sujetos control. Sin embargo, no parece que exista un aumento significativo de la mortalidad por causa cardíaca o vascular. El principal efecto colateral es el aumento del riesgo relativo de cáncer de endometrio que se multiplica 2 a 4 veces respecto a la población general (cáncer de endometrio bien diferenciado, estadio precoz). El efecto colateral positivo estaría a nivel óseo en las mujeres postmenopáusicas.

Según el estudio EBCTCG, *Metanálisis del Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group*, que incluye todos los ensayos aleatorizados de TMX adyuvante frente a grupo control-30000 mujeres randomizadas-, la administración de TMX durante 5 años produce una reducción anual de recaída y muerte del 50% y 28% respectivamente. El beneficio del TMX se observó tanto en pacientes con ganglios (N) + como ganglios-, con una reducción de recaída y muerte similar en ambos grupos. Sin embargo, la reducción absoluta fue mayor en N+ (11% a los 10 años) que en N- (6% en 10 años). El beneficio también se observó tanto en postmenopáusicas o mayores de 50 años como en premenopáusicas o menores de 50 años pacientes de más de 50 años la reducción del riesgo de recurrencia y muerte fue de 29 y 20%. En pacientes de menos de 50 años la reducción fue 12 y 6%.

El impacto sobre la recurrencia se obtiene en los primeros 5 años, pero el efecto en la supervivencia se mantiene de manera progresiva desde el inicio hasta los 10 años.

No existen diferencias entre varias dosis de TMX y dosis superiores a 20 mg/día no mejoran los resultados.

En cuanto a R hormonales, el TMX no disminuye el riesgo de recaída ni prolonga la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con RE-/RP-. Para pacientes RE-/RP+ no hay suficientes datos, pero dado que la expresión de RP depende funcionalmente de los RE, estas pacientes deben ser consideradas para tratamiento hormonal.

El tratamiento adyuvante con TMX además durante 5 años está asociado a una disminución del riesgo de cáncer de mama contralateral (estudios de quimiprevención).

Los estrógenos desempeñan un importante papel en el desarrollo y crecimiento del cáncer de mama. La mayor incidencia ocurre en mujeres postmenopáusicas, precisamente cuando la producción de estrógenos ováricos es prácticamente nula, y además el porcentaje de tumores hormono-dependientes es mayor que en la mujer premenopáusica. En la mujer postmenopáusica la fuente de estrógenos son los andrógenos sintetizados por la

glándula suprarrenal. Estos andrógenos, principalmente la androstendiona se transforma en los tejidos extraováricos en estrona por acción de la enzima aromatasa, y aunque en menor proporción, también se produce estradiol a partir de testosterona por el mismo proceso de aromatización. La enzima está presente en muchos tejidos: piel, grasa, músculo, hígado y en un 60-70% de los cánceres mamarios. La presencia de aromatasa en el tejido tumoral apoya la importancia que tiene la conversión de andrógenos en estrógenos en la propia neoplasia. La concentración intratumoral de esta hormona es similar a la encontrada en los tumores de mujeres premenopáusicas.

Los inhibidores de la aromatasa actúan bloqueando la conversión esteroide en los tejidos periféricos y en la propia neoplasia.

Se pueden clasificar según las características bioquímicas en dos familias:

- Esteroideos (actúan impidiendo la unión de la enzima a la androstendiona): formestano, exemestano.
- No esteroideos (inhiben la acción aromatasa por unión al citocromo p-450): análogos de la aminoglutemida, y los del grupo imidazol (fadrozol) o triazol (letrozol, vorozol, anastrozol).

Los inhibidores de la aromatasa no están indicados en mujeres premenopáusicas porque el ovario posee mecanismos compensatorios para incrementar la producción de estrógenos.

Los modernos inhibidores de la aromatasa (los del grupo triazol) han demostrado su efectividad, mejor tolerancia, alta selectividad por el tejido neoplásico y baja toxicidad como tratamiento de la mujer menopáusica, con escasos efectos secundarios en comparación con el preparado de referencia, la aminoglutemida.

Constituyen la segunda línea de terapia hormonal adyuvante en mujeres postmenopáusicas con tumores RH+ reduciendo los riesgos del tamoxifeno en este grupo de mujeres, principalmente el riesgo de tromboembolismo y Ca endometrial.

ESTUDIO ATAC

"Anastrozol alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first result of the ATAC randomised trial". The Lancet 2002; 359: 2131-2139

"Análisis actualizado sobre eficacia y seguridad, resultados del ensayo ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination)". Cáncer, 1 de Noviembre, 2003; 98: 1802-1810.

Este ensayo compara el tamoxifeno con el anastrozol como terapia adyuvante hormonal en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en etapas tempranas. El objetivo es valorar la eficacia y seguridad de ambos compuestos en este grupo de mujeres. Las metas principales son el intervalo libre de enfermedad, la tolerabilidad (efectos colaterales) y la incidencia de cáncer contralateral.

Las participantes son mujeres postmenopáusicas con cáncer invasivo en etapas tempranas, con una primera terapia realizada (cirugía +- Rt +- QMT), libres de enfermedad, que

no han recibido ningún tipo de terapia hormonal adyuvante previamente, y son candidatas a hormonoterapia.

- Total: 9.366 mujeres, divididas en 3 grupos: 3.125 anastrozol/ 3.116 TMX/ 3.125 combinación.
- 7839 (84%) con RH+.
- Dosis: TMX 20mg/d, Anastrozol: 1mg/d.
- Media de seguimiento en el momento de la publicación de los primeros resultados en The Lancet fue 33 meses.
- Resultados: intervalo libre de enfermedad fue significativamente más largo en las pacientes con anastrozol sólo que en las que recibieron TMX sólo o en combinación. La supervivencia libre de enfermedad a los 3 años de seguimiento fue 89,4% para anastrozol, 87,4% para TMX, y 87,2% para la combinación.
- La recurrencia es 3 veces mayor en mujeres con RH-, el beneficio de Arimidex y TMX en cuanto a recurrencia no afecta a pacientes con RH-.
- El beneficio del anastrozol ante el TMX o combinación se produce en pacientes con cáncer de mama RH+, de manera que para cáncer con RH+ el intervalo libre de enfermedad a los 3 años de tratamiento es de 91,2% arimidex, 89,3% tamoxifeno, y 88,9% para combinación.
- La incidencia de cáncer de mama contralateral fue significativamente más baja con anastrozol frente a TMX y combinación; existe una reducción de 58% en el riesgo de cáncer contralateral con el anastrozol (anastrozol en estudios de quimiopreención (Estudio IBIS-II).
- El anastrozol fue significativamente mejor tolerado que el TMX en cuanto a sangrados, eventos tromboembólicos y clínica vasomotora (sofocos). Sin embargo, el TMX es superior al anastrozol al reducir la incidencia de fracturas y enfermedad musculoesquelética.
- La asociación TMX +anastrozol no supone ninguna ventaja frente a la monoterapia con TMX.

Con estos datos, todavía preliminares, el tratamiento hormonal adyuvante en mujeres postmenopáusicas con RH+ debe seguir siendo el TMX y el anastrozol es en este momento una buena alternativa, efectiva y bien tolerada.

"Beyond tamoxifen-extending endocrine treatment for early-stage Breast cancer". The New England Journal of Medicine, Nov 2003.

El tratamiento con TMX en CM con RH+ durante 5 años disminuye las recidivas y aumenta la supervivencia. Además protege a la mama contralateral. Sin embargo, múltiples ensayos clínicos muestran que continuar con TMX más de 5 años no aporta mejoría en el intervalo libre de enfermedad.

"A Randomized Trial of Letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer". The New England Journal of Medicine, Oct 9, 2003.

"Letrozol after tamoxifen for breast cancer, What is the price of success?" N England J Med 2003 Nov 6.

Ensayos clínicos han demostrado que continuar con TMX más allá de 5 años no mejora el intervalo libre de recurrencia, y muchas de éstas expresan RH, con lo que pueden ser manipulables con tratamiento hormonal. Partiendo de esta idea, se plantea el tratamiento con letrozol como tratamiento hormonal tras 5 años de TMX en mujeres con CM y RH+.

El estudio incluyó a 5.187 mujeres postmenopáusicas que habían terminado el tratamiento con TMX, libres de enfermedad activa. Fueron asignadas de manera aleatoria al grupo letrozol o placebo.

Tras un seguimiento medio de 2,4 años, se habían registrado 132 recidivas en el grupo placebo y 75 en el grupo letrozol. Las mujeres con letrozol presentaron menos recidivas en la mama afecta, contralateral y a distancia. Las tasas de supervivencia libres de enfermedad a los 4 años de 87 y 93% respectivamente. Fallecieron 42 en grupo placebo y 31 en grupo letrozol.

El rango libre de enfermedad fue significativamente mayor para el grupo de tratamiento. Sin embargo, no hay datos claros sobre supervivencia global.

La terapia con letrozol tras concluir los 5 años de tratamiento con TMX mejora la supervivencia libre de enfermedad comparado con el placebo.