



Sesiones Clínicas de Ginecología

2005

M.R.
Σ



Hospital
Donostia
Ospitalea



Sesiones clínicas de Ginecología **2005** M.I.R.

Coordinación:

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-1252/06

ISSN: 1888231

ÍNDICE

I. OBSTETRICIA

Patología del embarazo	7
Colestasis intrahepático del embarazo	9
Manejo de la preeclampsia y el Síndrome Hellp.....	19
Patofisiología del Retraso de Crecimiento	31
Embarazo ectópico	41
Aborto séptico.....	53
Revisión de la mola hidatidiforme. Casuística.....	65
Enfermedades médicas asociadas al embarazo	75
Trombofilias y embarazo.....	77
Parto y puerperio	85
Tocurgia en el parto pretérmino.....	87

II. GINECOLOGÍA GENERAL

Actinomicosis pelviana.....	97
Enfermedad inflamatoria pélvica	105
Menorragias.....	113
Histerectomía abdominal	121
Conservación de ovarios coincidiendo con histerectomía por enfermedad benigna	129
Cuidados postoperatorios + hiponatremia	133
Tratamiento quirúrgico del prolапso de órganos pélvicos en mujeres	149

III. REPRODUCCIÓN Y ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA

Diagnóstico y tratamiento del aborto de repetición. MBE	157
Conservación de la fertilidad en el paciente oncológico	165
Menopausia y THS. Revisión	181
Revisión sobre la THS en supervivientes de cáncer	197

IV. GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

Cáncer de ovario	209
Cáncer de ovario, <i>borderline</i>	221
Consejo genético, en el cáncer de mama y ovario	227
Enfermedad de Paget de vulvar	233
Guías clínicas en el cáncer de cérvix	237
Salpingo-ooforectomía profiláctico en el cáncer de ovario hereditario	259
Tumor <i>phylloides</i>	263
Tumores de células germinales	269
Tratamiento adyuvante del cáncer de mama.....	279

PRESENTACIÓN

Como prometimos el año pasado, publicamos un nuevo libro recogiendo sesiones clínicas de ginecología que exponen parte del trabajo realizado por los médicos residentes del departamento.

El objetivo sigue la misma línea ya iniciada en el libro anterior: servir para ponernos al día de una forma sencilla, rápida y, esperamos, clara y amena, de patologías y tratamientos que surgen en el día a día de nuestra práctica clínica.

Confiamos que estos objetivos se cumplan con la presente edición, la que corresponde a los casos de 2005 y el próximo año seamos capaces de volver a publicar otra más con actividades de 2006.

I. OBSTETRICIA

Patología del embarazo

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ainhoa Salegui y Marina Navarro

Se trata de una enfermedad del segundo y tercer trimestre que se caracteriza por prurito y elevación de los ácidos biliares en sangre. Se conoce desde el siglo pasado y ha recibido distintos nombres a lo largo de todos estos años: ictericia colostática del embarazo, hepatosis gestacional, colostasis benigna recurrente, ictericia idiopática del embarazo, prurito gravídico e ictericia final del embarazo.

ETIOLOGÍA

La causa sigue siendo desconocida, pero la evidencia actual sugiere factores genéticos y hormonales. El factor genético explica los casos familiares, la alta incidencia en ciertos grupos étnicos y la alta tasa de recurrencia en los embarazos siguientes. Los factores hormonales relacionados con la enfermedad incluyen los estrógenos y la progesterona. Que los estrógenos producen colestasis es ya conocido y probablemente se relacione con los altos niveles de esta hormona en el tercer trimestre coincidente con la sintomatología florida de la colestasis. La colestasis es también más frecuente en gestaciones gemelares asociado a niveles más altos de estrógenos que en gestaciones únicas. En cuanto a la progesterona, no se conoce realmente su relación con la colestasis, pero su administración podría ser factor de riesgo. En un estudio de 50 mujeres con ictericia colestática, se vió que 32 de ellas (64%) fueron tratadas con progesterona para la amenaza de parto pretérmino. Se recomienda evitar este medicamento en mujeres gestantes con historia previa de colestasis e inmediatamente al establecerse la colestasis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El primer síntoma suele ser el prurito, predominantemente en palmas y plantas, que empeora a la noche y puede llegar a ser intolerable. La intensidad va en aumento mientras avanza la gestación. El prurito puede preceder a las alteraciones analíticas. La exploración física es inespecífica, con lesiones de rascado. La ictericia ocurre en el 10-20% de los casos, hacia las cuatro semanas de establecerse el prurito y muchas veces sólo es un tinte subictérico. Cuando el cuadro clínico es importante, la paciente refiere nerviosismo, insomnio y lesiones cutáneas que logra alterar el estado psíquico de la gestante. La presencia de ictericia sin prurito, el dolor abdominal y la encefalopatía nos debería hacer pensar otras causas de enfermedad hepática.

ANALÍTICA

La concentración de ácidos biliares es elevada (>8) en la colestasis intrahepática del embarazo y puede ser la primera y la única alteración analítica. El ácido cólico está más elevado que el ácido quenodeoxicólico, con una ratio cólico/quenodeoxicólico elevada respecto a gestantes sin colestasis.

Otros hallazgos analíticos indicativos de colestasis pueden también alterarse, como la elevación de la fosfatasa alcalina, 5 nucleotidasa, y la bilirrubina directa. Los niveles de bilirrubina no suelen sobrepasar los 6mg/dl. Sorprendentemente, los niveles de gamma GT son normales o levemente elevados, lo que no concuerda con el patrón analítico de colestasis. Las transaminasas pueden elevarse también y alcanzar valores incluso de 1000U/L (descartando las hepatitis virales).

El tiempo de protrombina es habitualmente normal. En el caso de estar prolongado (riesgo de hemorragia), puede deberse a una deficiencia de la vitamina K debido a la colestasis o al uso de fármacos secuestradores de ácidos biliares, más que a una disfunción hepática. El cuadro clínico se puede complicar con una esteatorrea subclínica.

DIAGNÓSTICO

Lo habitual es el diagnóstico más allá de la semana 30. El diagnóstico se basa en el prurito asociado a niveles elevados de ácidos biliares y/o transaminasas, excluyendo otras enfermedades que produzcan un cuadro clínico similar. El prurito descarta enfermedades hepáticas con parecido patrón analítico como la preeclampsia o el Síndrome de HELLP.

Pruebas complementarias como la ecografía revela la ausencia de dilatación de conductos biliares, y parénquima hepático aparentemente normal. Habitualmente, la biopsia hepática no es necesaria para el diagnóstico, pero la anatomía patológica se caracteriza por una colestasis sin patrón inflamatorio alrededor. Los tractos portales no se ven afectados.

Tratamiento

El objetivo es la reducción de la sintomatología y la prevención de complicaciones fetales y maternas. Se han estudiado diversas opciones de tratamiento y el más prometedor es un ácido biliar sintético llamado ácido urodegoxicológico (Ursochol®, Ursobilane®, Ursofalk®).

1. Ácido urodegoxicológico: este compuesto aumenta el flujo biliar aliviando el prurito y mejorando las alteraciones analíticas. Los estudios pilotos iniciales, seguidos de pequeños ensayos clínicos demostraron que esta sustancia mejora el prurito y las pruebas hepáticas, sin efectos adversos sobre la madre y el feto.

En un estudio de 24 mujeres con colestasis previa a la semana 33, fueron aleatorizadas a recibir ácido urodegoxicológico o placebo durante 3 semanas. Los resultados mostraron una reducción estadísticamente significativa de los valores de bilirrubina y de transaminasas, en comparación con el placebo, sin encontrar reducción significativa de los niveles de ácidos biliares. El parto se dió próximo a término en todas las mujeres que recibieron el fármaco, mientras que con el placebo se dio antes de la semana 36. Los pesos de los niños fueron adecuados para la edad gestacional y después de 3 meses de seguimiento, el crecimiento ponderal de estos niños fue correcto.

El inconveniente del ácido urodegoxicológico es el paso transplacentario, que podría producir toxicidad fetal. Un estudio ha demostrado que el tratamiento restablecía los niveles de ácidos biliares hasta niveles semejantes a gestantes sin colestasis, mientras que otro estudio defendía que los niveles de ácidos biliares en el meconio no disminuían a pesar del tratamiento. La acumulación en el líquido amniótico y cordón umbilical parece ser muy baja a pesar de dosis altas de ácido ursodeoxicólico (1,5-2 g/día). La dosis óptima no se ha establecido, pero la recomendada es 1 g al día.

2. Hidroxicina (Atarax®): los antihistamínicos pueden aliviar el prurito, aunque pueden agravar la sintomatología respiratoria en niños pretérminos. Se prefiere la administración de antihistamínicos no sedantes.
3. Colestiramina (Lismol®, Resincolestiramina®): disminuye la absorción intestinal de ácidos biliares, produciendo un aumento de su excreción. Se comienza el tratamiento con dosis bajas, con un aumento progresivo. Posee poca eficacia para el alivio del prurito y exacerba la deficiencia de la vitamina K por la esteatorrea que produce. La dosis habitual puede ser 4-24 g/día repartidos en 3-4 tomas.
4. S-Adenosil-metionina: la eficacia de este fármaco es controvertida. Hay estudios con resultados contrapuestos, probablemente debido a deficiencias metodológicas en los distintos estudios. Un ensayo clínico del BJOG 2004 que compara el ácido urodegoxicológico con este último, concluye, que ambos reducen el prurito, pero el ácido urodegoxicológico es significativamente más eficaz en reducir la concentración de ácidos biliares que el S-Adenosil-metionina.
5. Corticoides: un breve ciclo de dexametasona mejoró la sintomatología y la analítica en un estudio, mientras que en otro producía un deterioro clínico importante.
6. Vitamina K: se puede restringir a las que reciben colestiramina y a las que presentan alteraciones de la coagulación. Otros protocolos incluyen la administración profiláctica en todas las gestantes con colestasis.
7. Se han usado otros tratamientos como los emolientes dermatológicos, luz ultravioleta, fenobarbital, pero con poca eficacia. Sustancias chinas (fórmulas herbales) también están incluidas en distintos ensayos clínicos y han mostrado ser eficaces en la colestasis (Danxiaoling Pill, Yinchenghao).

En la revisión sistemática de la Cochrane sobre la colestasis, afirma que no hay suficiente evidencia para la recomendación del ácido urodesoxicólico ni la s-adenosil-metionina para el tratamiento de la colestasis del embarazo. Sin embargo, un ensayo clínico de Nicastri PL et al (1998) que compara el ácido urodegoxicológico y el S-Adenosil-metionina con el placebo, muestra el beneficio de ambas drogas juntas, en comparación con el placebo o ambos fármacos independientemente. Mientras que otro ensayo clínico aleatorizado muestra el mejor perfil del ácido urodesoxicólico respecto a la S-adenosil-metionina (Floreani et al en 1996). Ribalta et al (1991) presenta un estudio con resultados negativos sobre la S-adenosil-metionina.

Complicaciones

A parte de mejorar la sintomatología, otro de los objetivos es prevenir las complicaciones. Ante una colestasis severa, se puede desencadenar una deficiencia de vitaminas liposolubles, como la vitamina K, agravada por la administración de colestiramina. Estas alteraciones de la coagulación deberían de ser corregidas previas al parto.

El pronóstico materno es bueno. El prurito desaparece habitualmente en los primeros días postparto (algunos incluso antes del parto) y se acompaña de mejoría en las pruebas hepáticas. Estas mujeres no tienen secuelas hepáticas, siendo infrecuente la fibrosis hepática. En el 60-70% de los casos recurre en los siguientes embarazos, siendo variable la severidad. Este tipo de mujeres tienen un riesgo aumentado de padecer cólicos biliares. Las mujeres que han sufrido la colestasis intrahepática del embarazo, habitualmente no sufren recurrencia con la administración de anticonceptivos orales, por lo que los actuales anticonceptivos orales de baja dosis de estrógenos se pueden recetar una vez se hayan normalizado las pruebas hepáticas. Aún así, las mujeres deben ser informadas por el posible riesgo de prurito con los anticonceptivos orales. Algunos autores recomiendan repetir las pruebas de función hepática a los 3-6 meses de comenzar con los anticonceptivos orales.

A diferencia del pronóstico favorable materno, el pronóstico fetal no lo es tanto. Se han descrito posibles complicaciones: la prematuridad fetal, líquido amniótico teñido y la muerte fetal intraútero (más frecuente durante las últimas semanas de embarazo). No se conoce la causa de este aumento de mortalidad fetal en este tipo de gestaciones y tampoco tenemos métodos óptimos de control de bienestar fetal. Algunos autores recomiendan TNS y el test biofísico. Aún así, no tenemos ninguna prueba para poder predecir y evitar la muerte fetal. También se ha sugerido la medición de ácidos biliares en líquido amniótico.

El mejor momento para el parto dependerá de la sintomatología materna, edad gestacional, condiciones del cérvix, etc. Se recomienda la inducción en la semana 37 (protocolos de la SEGO), aunque en casos severos (pacientes ictéricos) se podría inducir el parto una vez asegurada la madurez pulmonar.

Este cuadro clínico plantea diagnóstico diferencial con enfermedades hepáticas (debido a la alteración de pruebas hepáticas y el prurito) y enfermedades dermatológicas (debido a las lesiones de rascado provocadas por el prurito).

MANEJO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA DURANTE EL EMBARAZO

Muchas enfermedades hepáticas pueden acontecer durante el embarazo y el diagnóstico siempre se ve dificultado por las alteraciones fisiológicas y analíticas propias del embarazo.

Estudio del hígado en el embarazo de evolución normal

- Exploración física: arañas vasculares o angiomas y el eritema palmar (clásicamente asociados a la enfermedad hepática crónica) son también frecuentes en el embarazo, y habitualmente desaparecen tras el parto. Parece que la hiperestrogenemia puede ser la responsable de estos cambios. La exploración del hígado en el tercer trimestre es difícil debido al volumen uterino. El hígado se encuentra desplazado hacia el tórax, por lo que un hígado palpable es un hallazgo patológico.
- Exploración ecográfica: vesícula biliar distendida es un hallazgo habitual en la gestante.
- Niveles de albúmina sérica: debidos a la hemodilución, se encuentra disminuido. Al contrario, el colesterol total y la concentración de triglicéridos están elevados por lo que el perfil lipídico no es valorable en la embarazada.
- Pruebas de función hepática:
 1. Fosfatasa alcalina (FA): los valores normales en la gestante son incluso 2 ó 3 veces el valor normal. Esto es debido a la fosfatasa alcalina placentaria.
 2. Gamma GT: valores inferiores a los habituales.
 3. GPT: ligeramente elevados en el segundo trimestre, pero dentro de los valores normales.
 4. GOT: valores habituales.
 5. Ácidos biliares totales: no se modifican en la gestante.
 6. Protrombina: no se altera.
 7. Fibrinógeno: elevado en la última etapa del embarazo.

Como conclusión, podemos afirmar que las pruebas de función hepática en la embarazada están ligeramente elevadas o disminuidas, pero habitualmente en el rango normal.

ESCENARIOS CLÍNICOS

1. Paciente con elevación de transaminasas

Mujer de 26 años, *gravida 3 para 2* actualmente en la semana 14 de su embarazo es hospitalizada por náuseas intratables, vómitos y deshidratación. En los embarazos previos se repitió el mismo cuadro, con resolución espontánea al comienzo del segundo trimestre. Importante descartar viajes al extranjero y medicaciones previas.

Presentaba las siguientes pruebas de función hepática: GPT 175; GOT 122; bilirrubina total 2,1. La ecografía hepática fue normal, la serología para la hepatitis A, B, y C fue

negativa, y los ANA ausentes. Durante el ingreso, la paciente mejora del cuadro clínico, con fluidoterapia intravenosa y antieméticos, normalizándose las pruebas de función hepática. El cuadro remitió en la semana 20.

El cuadro que presenta la paciente es compatible con hiperemesis gravídica. Es importante la exclusión de las hepatitis víricas, autoinmunes y tóxicas. La elevación de las transaminasas no supera los 200UI/l, habitualmente GPT más elevada que la GOT. La ecografía hepática normal excluye una patología biliar.

2. Paciente con prurito intratable

Mujer de 23 años, *grávida 2 para 1*, en la semana 35 de gestación, que es derivada del Servicio de Dermatología por prurito intratable. Como antecedente de interés, en el embarazo anterior refería sintomatología con feto muerto intraútero en el tercer trimestre. No tenía antecedentes de enfermedad hepática ni factores de riesgo de hepatitis vírica. En la exploración física era apreciable excoriaciones por rascado. No se acompañaba el cuadro de dolor abdominal.

Pruebas de función hepática: GPT 1201; GOT 910; bilirrubina total 3,1; FA 400. La gamma GT es normal pero la concentración de ácidos biliares es diez veces el valor normal. El resto de serologías, anticuerpos antinucleares, antimitocondriales fueron negativos así como la ecografía.

EL cuadro clínico es compatible con colestasis intrahepática del embarazo. La serología descarta la hepatitis autoinmune y la vírica, mientras que los anticuerpos antimitocondriales negativos hacen improbable la cirrosis biliar primaria. La ausencia de dolor abdominal, fiebre o dilatación de vías biliares ayudan a la exclusión de coledocolitiasis y colangitis. Favorece el diagnóstico la historia previa de prurito en la gestación previa. La muerte fetal intraútero refleja los efectos perjudiciales relacionados con la enfermedad, promoviendo la monitorización precoz de estos fetos y la inducción precoz.

3. Paciente con preeclampsia

Mujer de 23 años, *gravida 1 para 0*, en la semana 32 de embarazo, hospitalizada por hipertensión y en tratamiento con metildopa. A pesar del tratamiento antihipertenso, la tensión no se llega a controlar adecuadamente y las transaminasas empiezan a elevarse (>85 UI/l). La serología hepática y los marcadores de hepatitis autoinmune son negativos. El numero de plaquetas, frotis de sangre y la ecografía abdominal, son normales.

El diagnóstico diferencial incluye la preeclampsia, toxicidad por la metildopa, Síndrome de HELLP precoz, hígado graso agudo del embarazo. La primera medida a tomar fue retirar la metildopa (Aldomet®) y pasar al labetalol (Trandate®), reposo y maduración pulmonar fetal. La reducción progresiva de los valores de transaminasas sugerirían toxicidad debida a metildopa o preeclampsia precoz controlada con el reposo.

Después de las 48 horas, la paciente empieza con proteinuria, trombocitopenia progresiva, hipertensión mal controlada, cefalea, elevación de transaminasas, sugiriendo una preeclampsia severa. Todo esto nos lleva a una terminación urgente del embarazo.

Estos tres cuadros clínicos pueden recurrir en posteriores embarazos. En el caso de la colestasis intrahepática del embarazo, recurren el 60-70%.

Enfermedad	Trimestre	Transaminasas	Bil total	Otros	Pronóstico
Hiperemesis gravídica	1 ^{er} T	< 200	< 4		Mortalidad materna y fetal rara. Recurrencia.
Síndrome de HELLP	2 ^o -3 ^{er} T, postparto	< 500	+ 1,5	Plaq <100.000 LDH>600	Mortalidad materna baja, pero morbilidad alta. Mortalidad fetal elevada.
Colestasis intrahepática	3 ^{er} T y postparto	<500	< 6	Ácidos biliares elevados	Mortalidad materna rara. Mortalidad fetal 1-2%.

MANEJO DE LA ENFERMEDAD DERMATOLÓGICA EN LA GESTANTE

Las lesiones pruriginosas en la gestante pueden deberse a distintas enfermedades dermatológicas como:

- **Herpes Gestationis (HG)**

Es la única dermatosis del embarazo cuyo origen es conocido, tratándose de una enfermedad autoinmune producida por la síntesis de anticuerpos antimembrana basal.

Se manifiesta comúnmente durante el segundo y tercer trimestre (60% entre 28-32 semanas) y en algún caso en el posparto. La localización de las lesiones es en el abdomen, a menudo alrededor o próximas al ombligo con expansión al resto de la superficie corporal de forma centrífuga. La afectación de la cara es muy poco frecuente y la afectación de las mucosas es prácticamente inexistente.

Las lesiones son eritemato-habonosas, intensamente pruriginosas, que tienden a convertirse en ampollas tensas que se extienden por el resto del cuerpo, respetando cara, mucosas, palmas y plantas. Las lesiones dejan pigmentación macular cicatricial. Las lesiones tienen un curso progresivo y recidivante, que suelen tener continuidad en los ciclos menstruales postparto y con la toma de anticonceptivos. El proceso suele regresar en el plazo de meses, pero su reactivación es la norma en gestaciones posteriores. El 10% de los recién nacidos suelen tener una erupción semejante a la de la madre que se resuelve espontáneamente en el curso de unas semanas y casi siempre producida por paso pasivo de anticuerpos. Existe, a su vez, una clara tendencia a la prematuridad y al retraso del crecimiento intrauterino. No existe un aumento de la mortalidad neonatal y el uso de corticoides durante el embarazo no parece afectar al riesgo.

Normalmente se produce una remisión parcial en la última parte de la gestación, produciéndose una exacerbación en el momento del parto o justo después del mismo. Recurre en el 95% de los embarazos posteriores, siendo entonces la afectación más precoz y más intensa. La enfermedad se reproduce en un 10% tras la toma de anticonceptivos orales con contenido estrogénico, no habiéndose descrito ningún caso de aparición espontánea por la toma de anticonceptivos sin haber presentado previamente un cuadro de erupción en el embarazo. Se ha documentado un aumento del riesgo de desarrollar posteriormente enfermedades autoinmunes, en particular la enfermedad de Graves-Basedow.

El diagnóstico es histológico y por inmunofluorescencia.

El tratamiento se inicia con corticoides tópicos y antihistamínicos que suelen resultar insuficientes. La lactancia materna disminuye la duración del brote.

• Erupción polimorfa del embarazo (EPE)

Es la dermatosis más frecuente del embarazo (1/150 embarazos). Afecta principalmente a primíparas (60-70% de los casos) en el tercer trimestre y excepcionalmente en el posparto. La patogenia es desconocida y no se ha encontrado ninguna anomalía inmuno-lógica u hormonal. Se ha relacionado este cuadro con una rápida distensión abdominal en mujeres primíparas, así como en los embarazos gemelares.

El cuadro clínico comienza con un prurito intenso que no respeta el descanso nocturno en el 90% de los casos y que puede anticiparse 1 ó 2 semanas a la erupción. La lesión elemental es una pápula edematosas ya sea o no folicular. La erupción polimorfa está constituida por pápulas que confluyen en placas bien delimitadas, por vesículas en el 44% de los casos, y por lesiones circinadas en el 19%. No se observa ninguna lesión ampollosa. La localización es abdominal, a la altura de las estrías peripúbicas, y en caderas, respetando la región periumbilical. La extensión es centrífuga, limitada al tronco y raíz de las extremidades. No suele afectar al rostro ni las mucosas.

El diagnóstico es histológico. Tanto la inmunofluorescencia como la serología suelen ser negativas, lo que sirve para distinguir este cuadro del herpes gestationis.

El estado general no se ve afectado, no existe repercusión materna ni fetal de ningún tipo y la recurrencia en gestaciones posteriores, así como con la toma de anticonceptivos, es infrecuente.

El tratamiento es sintomático y consiste en corticoides tópicos de elevada potencia, aplicados varias veces al día, así como emolientes y antihistamínicos sedantes. En casos más severos se pueden usar corticoides por vía oral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burrows RF, Clavisi O, Burrows E. Interventions for treating cholestasis in pregnancy (Cochrane Review). Intrahepatic cholestasis of pregnancy. The Cochrane Library, Issue 2, 2004.
2. Approach to liver disease occurring during pregnancy. Uptodate Vol 13 No.1.

3. Dermatoses of pregnancy. Uptodate Vol 13 No.1.
4. Palma J, Reyes H, Ribalta J, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis in pregnancy- a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997; 27:1022.
5. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, et al A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosil-L-metionine in the treatment of gestacional cholestasis. *BJOG* 2004; 111:17.
6. Nicastri PL, Diaferia A, Tartagni M, Loizzi P, Fanelli MA, et al. Randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105(11):1205-7.
7. Floreani A, Paternóster D, Melis A, Grella PV. S-adenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: preliminary results of a controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996; 67(2):109-13.
8. Ribalta J, Reyes H, González MC, Iglesias J, Arrese M, Poniachik J, Molina C, Segovia N, et al. S-adenosyl-L-methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with negative results. *Hepatology.* 1991; 13(6): 1084-9.
9. González-Merlo. Colestasis intrahepática del embarazo. *Obstetricia y Ginecología.*

MANEJO DE LA PREECLAMPSIA, ECLAMPSIA Y EL “SD DE HELLP”

(Clinical Expert Series: Baha M. Sibai)

Jone Paredes y Arantzazu Murgiondo

PREECLAMPSIA

MANEJO ANTEPARTO DE LA HIPERTENSIÓN (HT) GESTACIONAL-PREECLAMPSIA MODERADA (TA: 140-150/90-100)

Existe controversia en cuanto al tratamiento óptimo de la HT gestacional o preeclampsia moderada antes de la semana 37. No está claro el beneficio de la hospitalización, del reposo absoluto y del uso de los antihipertensivos en estos casos.

Hospitalización

Los resultados de dos ensayos clínicos randomizados en mujeres con HT gestacional y de varios estudios observacionales en mujeres con preeclampsia moderada, sugieren que la mayoría de los casos pueden ser tratados ambulatoriamente con un correcto control materno-fetal. Se debe tener en cuenta que la mayoría de las mujeres incluidas en estos estudios padecían HT moderada, por lo que son necesarios ensayos clínicos randomizados en mujeres con preeclampsia moderada.

Reposo absoluto

No hay evidencia de que el reposo absoluto mejore los resultados materno-fetales.

Tratamiento antihipertensivo

Existen varios ensayos randomizados del tratamiento antihipertensivo vs placebo en estas mujeres, y los resultados revelan que existe una **menor incidencia de progresión a casos severos**, sin mejorar los resultados perinatales. El tamaño de estos estudios fue inadecuado para evaluar las diferencias respecto al CIR, abruptio placentae, muerte perinatal y resultados maternos.

Control fetal

No hay acuerdo respecto a la frecuencia con la que se deben practicar los métodos existentes ni respecto al método que se debe utilizar para un correcto control fetal.

La mayoría de los expertos en los EE UU, recomiendan:

- estimación de MFA + TNS / perfil biofísico en el momento del diagnóstico y 1-2 veces/sem hasta finalizar el embarazo.
- estimación peso fetal + control líquido amniótico en el momento del diagnóstico y repetir cada 3-4 semanas.

Ante la sospecha de CIR, la mayoría recomiendan el uso de una Ecografía Doppler.

La frecuencia con la que se deben practicar las pruebas depende de la severidad del cuadro, de la edad gestacional y de la existencia de CIR. La mayoría de los estudios clínicos recomiendan realizarlas:

- semanalmente, HT gestacional-preeclampsia moderada.
- 2 veces/semana, si se sospecha la presencia de CIR
- diarios, durante el manejo expectante en gestaciones de menos de 32 semanas con preeclampsia severa.

¿MANEJO EXPECTANTE EN LA PREECLAMPSIA SEVERA?

Ante un caso de preeclampsia severa de más de 34 semanas, se debe finalizar la gestación. En los casos de eclampsia inminente, fallo multiorgánico, CIR severo (p5), sospecha de *abruptio placentae* o TNS patológico, se debe finalizar inmediatamente, aún en gestaciones de menos de 34 semanas.

En los casos de preeclampsia severa de menos de 34 semanas en ausencia de complicaciones, existe desacuerdo a la hora de decidir el momento de finalizar la gestación.

En contra de lo que se creía, varios estudios (casos-controles) han demostrado que los prematuros en las preeclampsias severas, tienen similares tasas de morbi-mortalidad que los prematuros de madres normotensas, por lo que se deduce que los fetos de madres con preeclampsia no presentan una madurez pulmonar y neurológica acelerada.

Uso de corticosteroides en mujeres con preeclampsia severa antes de la semana 34

En un ensayo clínico randomizado doble ciego, llevado a cabo en 218 mujeres con preeclampsia severa y edad gestacional entre 26 y 34 semanas, y a las que se les administró betametasona (n= 110) o placebo (n= 108) se vió una reducción significativa en el porcentaje de casos de síndrome de distress respiratorio (RR= 0,53; IC 95% 0,35-0,82) en el primer grupo. El uso de corticosteroides también se asoció a una reducción de los casos de hemorragia intraventricular (RR= 0,35; IC 95% 0,15-0,86), infección neonatal (RR= 0,39; IC 95% 0,39-0,97) y muerte neonatal (RR= 0,5; IC 95% 0,28-0,89). No hubo diferencias significativas respecto a las complicaciones maternas.

MANEJO RECOMENDADO

HT gestacional-preeclampsia moderada

Ante el diagnóstico de una HT gestacional-preeclampsia moderada, el manejo depende del resultado de la evaluación materno-fetal. En gestaciones de 37 semanas o más, si no existen complicaciones maternas y el cérvix está favorable, se debe inducir el parto con oxitocina; en los casos de cérvix desfavorable se puede iniciar la inducción con prostaglandinas.

Sibai también recomienda finalizar el embarazo en gestaciones de 34 semanas o más, con trabajo de parto, RPM, TNS (test no estresante) anómalo o CIR. En los casos en los que la finalización no esté indicada, no recomienda el uso de antihipertensivos ni de diuréticos, por el riesgo de enmascarar un cuadro severo.

Respecto a la evaluación fetal, se recomienda el uso del TNS y la ecografía. Si los resultados no son patológicos, no existe la necesidad de repetir las pruebas mientras no exista un empeoramiento de las condiciones maternas.

Para la evaluación materna, se requiere un control analítico semanal que incluya hematocrito, plaquetas, perfil hepático y proteinuria de 24h. Las gestantes son vistas 2 veces/semana para la evaluación de la T.A., de la proteinuria mediante *labsticks* y de la aparición de síntomas sugestivos de eclampsia.

En los casos de preeclampsia moderada en gestaciones de menos de 37 semanas y TAS menor o igual a 150 mmHg, PAD menor o igual a 100 mmHg, proteinuria menor o igual a 1g, perfil hepático normal y más de 100.000 plaquetas en ausencia de clínica, Sibai recomienda control ambulatorio. Durante este control, las gestantes deben guardar reposo relativo, controlarse la T.A. y la proteinuria diariamente, e informar inmediatamente ante la presencia de clínica. Estas mujeres son vistas 2 veces/semana con control analítico. El empeoramiento de cualquier parámetro materno-fetal estudiado, requiere la hospitalización de la gestante hasta el final del embarazo.

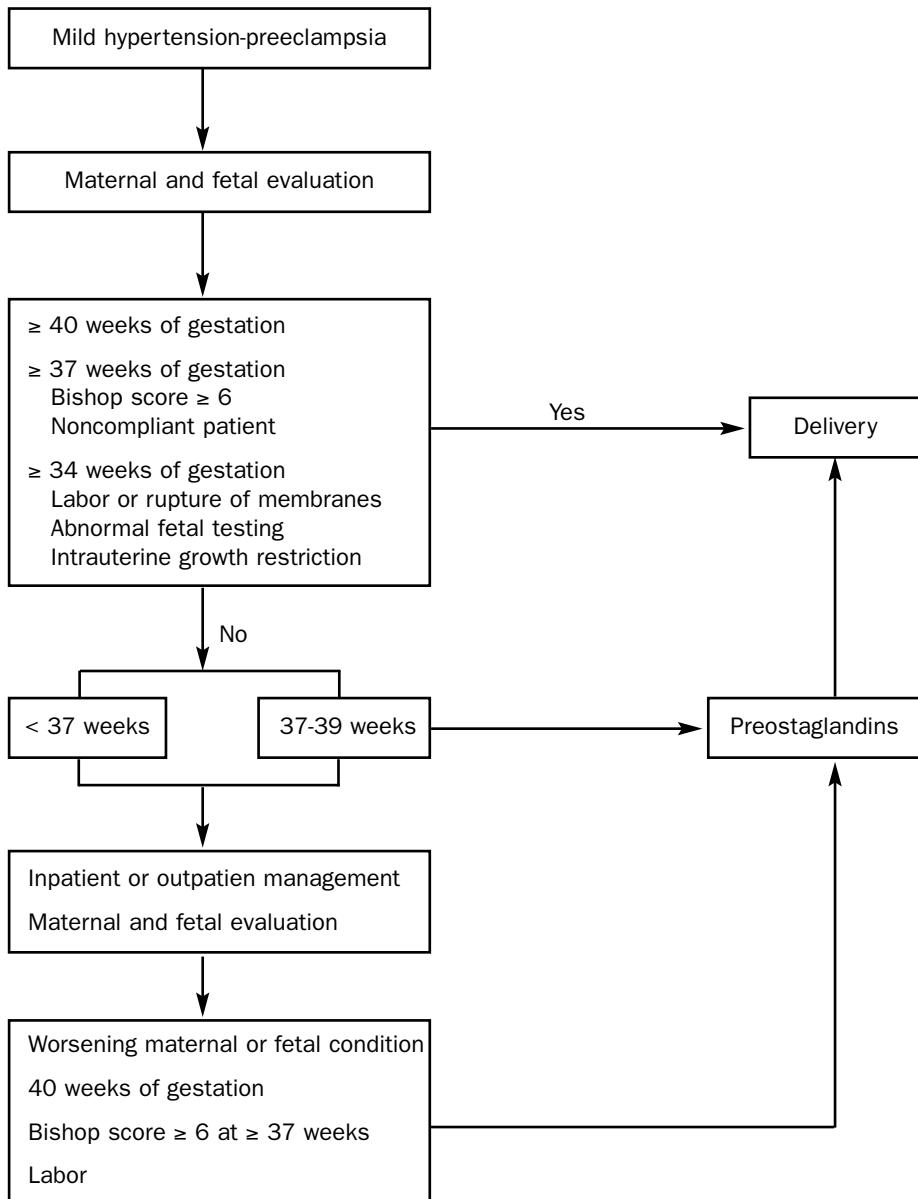


Figure 1. Recommended management of mild gestational hypertension or preeclampsia.

Sibai. Gestational Hypertension-Preeclampsia. Obstet Gynecol 2003.

Preeclampsia severa

Para el manejo de la preeclampsia severa, Sibai recomienda la hospitalización de la gestante, profilaxis con sulfato de magnesio i.v. y tratamiento antihipertensivo (si TAS mayor de 160 mmHg y TAD mayor de 110 mmHg), habitualmente labetalol i.v. 600-2.400 mg/día más nifedipino oral 40-120 mg/día, con el objetivo de mantener la TAS entre 140-155 mmHg y la TAD entre 90-105 mmHg. Al mismo tiempo, en los casos de edad gestacional entre 24-34 semanas, se recomienda administrar corticosteroides para la maduración pulmonar.

La evaluación materna incluye la monitorización de la TA, medición de la diuresis, control de alteraciones cerebrales y la presencia o no, de dolor epigástrico, disminución del nivel de conciencia, presencia de trabajo de parto o sangrado vaginal. Para la evaluación analítica deben tenerse en cuenta el recuento plaquetario, el perfil hepático y la creatinina sérica..

La evaluación fetal se basa en la realización del TNS, el perfil biofísico y en el control del crecimiento fetal y cantidad de L.A. mediante ecografía.

Se recomienda finalizar la gestación en los siguientes casos:

- HTA severa resistente al tratamiento (incluso con labetalol i.v. 220 mg + nifedipino oral 50 mg) o alteraciones cerebrales persistentes aún con sulfato de magnesio: en 24-48h independientemente de la edad gestacional.
- Menos de 100.000 plaquetas o enzimas hepáticas elevadas con dolor epigástrico y disminución del nivel de conciencia o creatinina mayor o igual a 2 mg/dl en 48h independientemente de la edad gestacional.
- 33-34 semanas: maduración y finalizar a las 48 horas.
- Menos de 23 semanas: se ofrece finalizar.
- 23-32 semanas: tratamiento individualizado basándose en la respuesta clínica tras 24h de observación.

La mayoría de las gestaciones suelen requerir finalizar en un periodo de 2 semanas, aunque en algunos casos pueden continuar varias semanas. Es importante tener en cuenta que esta terapia es apropiada en determinados casos y que se debe llevar a cabo en un hospital terciario.

Manejo intraparto

Los casos de preeclampsia, sobre todo las preeclampsias severas y/o las que se acompañan de CIR, tienen un riesgo elevado de asfixia fetal y de *abruptio placentae*, por lo que se requiere una estricta monitorización de la FCF y la dinámica uterina, con especial atención a la hiperestimulación y al sangrado vaginal. La presencia de irritabilidad uterina y/o variables recurrentes o deceleraciones tardías son el primer signo de *abruptio placentae*.

Algunos casos de HT gestacional-preeclampsia moderada pueden evolucionar a preeclampsia severa, por el cambio del gasto cardiaco y la liberación de diversas hormonas

que se produce en el momento del parto; por este motivo, es importante la toma de P.A./h.

Respecto a la analgesia, la anestesia epidural es el método de elección en los casos de HT gestacional-preeclampsia moderada y severa (excepción: presencia de alteraciones de la coagulación o menos de 50.000 plaquetas).

Prevención de las convulsiones

Para la prevención de las convulsiones, Sibai recomienda la administración de sulfato de magnesio i.v. a todas las mujeres con preeclampsia severa en el momento del parto y en el postparto inmediato. No recomienda su uso en los casos de HT gestacional–preeclampsia moderada en ausencia de sintomatología. En los casos de cesárea electiva sugiere administrar sulfato de magnesio 2h antes de la intervención, durante y en el postoperatorio.

Control de la HT severa

Existe controversia respecto a las cifras de T.A. con las que se debe iniciar el tratamiento antihipertensivo. Sibai recomienda el inicio de tratamiento intraparto ante la presencia de cifras superiores o iguales a 170 mmHg /110 mmHg, en los casos de trombocitopenia y en el postparto las cifras de T.A. no descenden a 160 mmHg/105 mmHg. Su fármaco de elección es el labetalol i.v., y si la dosis máxima es inefectiva añade nifedipino oral al tratamiento.

Vía de parto

No existen ensayos clínicos randomizados que demuestren cual es la vía de parto adecuado en los casos de HT gestacional-preeclampsia.

Sibai recomienda cesárea electiva en las preeclampsias severas de menos de 30 semanas de gestación que no presenten trabajo de parto y que tengan un Bishop menor de 5, y en las preeclampsias severas de menos de 32 semanas de gestación que se acompañen de CIR y con Bishop desfavorable.

En el resto de los casos, se recomienda el parto vaginal.

Manejo postparto

Durante el postparto inmediato, es importante un control estricto de la presión arterial (P.A.), los síntomas, de la entrada de líquidos y de la diuresis. Estas mujeres reciben una gran cantidad de líquidos durante el parto, y en el postparto inmediato existe una movilización del líquido extracelular, aumentando así el volumen intravascular. Como resultado, existe un riesgo elevado de edema agudo de pulmón y de exacerbación de la HTA severa durante el postparto. Máximo: 80 ml/kg/día.

Generalmente, en la mayoría de las mujeres con HT gestacional, la P.A. se normaliza durante la primera semana del postparto. En la preeclampsia en cambio, la HT tarda más en resolverse; en estas mujeres, la P.A. desciende en los primeros días para elevarse de nuevo durante el 3º-6º día del postparto.

Sibai recomienda el uso de antihipertensivos en los casos en los que la PAS sea igual o supere los 155 mmHg y/o la PAD sea igual o supere los 105 mmHg, siendo el nifedipino oral (10 mg/6h) o el nifedipino de larga acción (10 mg /12h) sus fármacos de elección. Si se consigue controlar la HT y la mujer se mantiene asintomática, recomienda control extrahospitalario. Debe mantenerse el tratamiento con antihipertensivos hasta al menos 48h tras la normalización de la P.A. En los casos de preeclampsia severa sintomática, recomienda administrar sulfato de magnesio al menos durante 24h junto a antihipertensivos. Si la mujer no responde al tratamiento, aconseja realizar un estudio cerebral mediante técnicas de imagen para descartar otras patologías.

ECLAMPSIA

La patogénesis de las convulsiones en la eclampsia sigue siendo desconocida. Las técnicas de imagen cerebral sugieren que las alteraciones cerebrales presentes en la eclampsia (edema vasogénico) son similares a las de la encefalopatía hipertensiva. No obstante, estas pruebas no son necesarias para el diagnóstico y manejo de la eclampsia.

El 38-53% de los casos de eclampsia se diagnostican antes del momento del parto, el 18-36% en el parto y el 11-44% en el postparto. Se debe tener en cuenta que la eclampsia puede manifestarse en ausencia de HTA, proteinuria o edema preexistentes y que existen numerosos cuadros (accidentes cerebrovasculares, encefalopatía hipertensiva, epilepsia, tumores cerebrales no diagnosticados, enfermedad trofoblástica metastásica, hipoglucemia, hiponatremia, leucoencefalopatía reversible, trombofilia, púrpura trombótica trombocitopénica, vasculitis cerebral y síndrome postpunción dural) que se manifiestan también con convulsiones y que debemos tener en cuenta a la hora del diagnóstico.

MANEJO RECOMENDADO

Manejo durante e inmediatamente después del episodio convulsivo

Durante el cuadro convulsivo, se debe proteger a la madre de posibles daños físicos, prevenir la aspiración, asegurar la vía aérea y proporcionarle una adecuada oxigenación (8-10 l/min con máscara) debido a que durante el cuadro convulsivo son frecuentes la hipovenilación y la acidosis. Sibai aconseja el uso de un pulsioxímetro en todas las pacientes eclámpticas; en los casos en los que la saturación de oxígeno es menor al 92%, recomienda realizar una gasometría arterial.

Prevención de convulsiones recurrentes

El sulfato de magnesio es el fármaco de elección para el tratamiento y la prevención de subsiguientes convulsiones. Según Sibai, una dosis de carga de 6 g i.v. durante 15-20

minutos, seguido de 2g/h de infusión continua como dosis de mantenimiento. No es necesario la monitorización de los niveles de magnesio en sangre, salvo en los casos en que existe una disfunción renal y/o ausencia de reflejos.

Alrededor del 10% de las mujeres eclámpticas, tendrán una segunda convulsión a pesar del tratamiento. En estos casos, se puede administrar un bolo de 2 g de sulfato de magnesio durante 3-5 minutos.

En los casos de convulsiones recurrentes, a pesar del tratamiento adecuado, se puede administrar amobarbital sódico 250mg i.v. durante 3-5 minutos.

Control de la T.A.

El objetivo del tratamiento de la HT severa es evitar la pérdida de autorregulación cerebral y prevenir el fallo cardiaco congestivo sin comprometer la perfusión cerebral ni poner en peligro el flujo uteroplacentario (el cual se encuentra reducido en las mujeres con eclampsia).

Para intentar cumplir dicho objetivo, Sibai recomienda mantener la PAS entre 140-160 mmHg y la PAD entre 90-110 mmHg, mediante bolos de 5-10mg de hidralazina i.v. o 20-40 mg de labetalol i.v. cada 15 minutos (máximo: lo requerido) o, 10-20 mg de nifedipino oral cada 30 minutos (máximo: 50 mg/h). No suele ser necesario el uso de antihipertensivos potentes como el nitroprusiato sódico o la nitroglicerina, ni de diuréticos (salvo en casos de edema agudo de pulmón).

Alteraciones de la FCF y de la dinámica uterina

La hipoxemia e hipercapnia materna, provocan alteraciones en la FCF y en la dinámica uterina durante e inmediatamente después de la convulsión. Entre los cambios de la FCF se encuentran la bradicardia, las deceleraciones tardías, la disminución de la variabilidad y la taquicardia compensatoria. Estas alteraciones se corrigen a los 3-10 minutos del cuadro convulsivo, siempre que se corrija la hipoxia materna, por lo que no debe indicarse la cesárea urgente basándose en estos hallazgos; se considera beneficioso dejar que el feto se recupere intraútero. Sin embargo, ante una bradicardia o deceleraciones tardías que persistan durante 10-15 minutos, se debe pensar en la existencia de *abruptio placentae* o en sufrimiento fetal.

Elección de la vía del parto

La presencia de eclampsia no es indicación de cesárea, que debe estar basada en la edad gestacional, en el estado fetal, en la presencia de dinámica uterina y en el estado del cérvix.

Sibai propone finalizar mediante cesárea las gestaciones de menos de 30 semanas, con membranas íntegras, ausencia de dinámica uterina y Bishop menor que 5. En los casos en los que exista trabajo de parto o RPM se permite el parto por vía vaginal en ausencia de complicaciones obstétricas. En las gestaciones de más de 30 semanas se

puede inducir el parto mediante oxitocina o prostaglandinas, independientemente del Bishop y siempre que el trabajo de parto esté indicado, al igual que las gestaciones de menos de 30 semanas con un Bishop de al menos 5 puntos.

Respecto a la analgesia durante el parto, las recomendaciones son las mismas que en los casos de preeclampsia severa.

MANEJO POSTPARTO

En el manejo del postparto inmediato de estas mujeres, es importante un control estricto de las constantes vitales, de la entrada de líquidos, de la diuresis y de los síntomas durante al menos 48 h. Al igual que ocurre en los casos de preeclampsia, es habitual que exista un aumento del volumen intravascular en el postparto, por lo que aumenta el riesgo de edema agudo de pulmón y de exacerbación de la HTA, especialmente en las mujeres con alteración de la función renal, abruptio placentae y HT crónica preexistente. Máximo: (80 ml/kg de peso/día)

La administración por vía parenteral de sulfato de magnesio se debe prolongar al menos 24h desde el momento del parto o desde la última convulsión. En los casos de oliguria (diuresis menor a 100 ml/4h) se debe reducir la fluidoterapia y la dosis de sulfato de magnesio.

El uso de los antihipertensivos tendrá como objetivo el mantenimiento de la PAS por debajo de 155mmHg y de la PAD por debajo de 105mmHg. Se suele administrar labetalol oral 200mg/8h (máximo=2,4 g/día) o nifedipino oral 10 mg/6h (máximo=120 mg/día). Sibai recomienda el uso de nifedipino oral, puesto que mejora la diuresis en el postparto.

Existen dos publicaciones en los que se relacionan el uso simultáneo del sulfato de magnesio y el nifedipino de acción rápida con la aparición de bloqueo neuromuscular, aunque en un ensayo clínico (*Magpie trial*) en el que se administraron ambos fármacos simultáneamente en 1469 mujeres, no se observó dicho bloqueo. Es más, Sibai en sus 10 años de experiencia no ha podido observar ningún caso de bloqueo neuromuscular. No obstante, en los casos en los que se aprecie un bloqueo neuromuscular excesivo, éste puede revertir con la administración de 1 g de gluconato cálcico al 10%.

SÍNDROME DE HELLP

MANEJO RECOMENDADO

Habitualmente, el síndrome de HELLP tiene un curso progresivo y en cualquier momento puede presentar un deterioro brusco de las condiciones materno-fetales, por lo que, ante la mínima sospecha, se recomienda la hospitalización inmediata de la paciente, la observación continua en paritorio y el comienzo con el tratamiento de la preeclampsia severa:

- sulfato de magnesio i.v.: 6 g durante 20 min y 2 g/h en infusión continua como dosis de mantenimiento.

- Antihipertensivos para mantener una PAS por debajo de 160 mmHg y una PAD por debajo de 105 mmHg: se puede comenzar con 5 mg en bolo de hidralazina /15-20 min (máximo=20 mg/h). La toma de T.A. debe efectuarse cada 15 minutos durante el tratamiento y cada hora hasta conseguir los niveles deseados. Si no se consiguen niveles adecuados o existe un empeoramiento materno (taquicardia, cefalea...) se reiniciará el tratamiento con labetalol o nifedipino (con las dosis expuestas en el apartado de la eclampsia).

El siguiente paso en el manejo consiste en la confirmación del diagnóstico y en la exclusión de otros cuadros que pueden cursar con clínica similar. Para Sibai, el diagnóstico de síndrome de HELLP requiere las siguientes alteraciones analíticas: plaquetopenia (menos e 100.000 plaquetas/mm³, niveles de AST superiores a 70 UI/l, alteraciones en sangre periférica, y niveles de LDH superiores a 600 UI/l o bilirrubina superior a 1,2mg/dl. Aquellos cuadros que no cumplen todos los criterios, los considera como síndrome de HELLP parcial.

Para el diagnóstico diferencial del síndrome de HELLP, se deben tener en cuenta los siguientes cuadros: hígado graso agudo, PTT, SHU (síndrome hemolítico urémico), PTI (purpura trombocitopénica idiopática), LES, síndrome antifosfolípido, coleistitis, hepatitis viral fulminante, herpes simple diseminado y shock séptico o hemorrágico.

Una vez confirmado el diagnóstico, se debe valorar la necesidad de finalizar el embarazo. Para ello es imprescindible mantener estable a la madre (control de T.A. y coagulación) y evaluar el estado fetal (mediante TNS, perfil biofísico y ecografía Doppler).

Sibai recomienda finalizar toda gestación diagnosticada correctamente como síndrome de HELLP (incluso si se observa mejoría), excepto aquellas que se encuentran entre las 24-34 semana de gestación con estado materno-fetal estable. En este último caso, recomienda previa maduración pulmonar en 24h.

MANEJO INTRAPARTO

La presencia del síndrome de HELLP no es indicación de cesárea inmediata. Sibai recomienda cesárea electiva en las gestaciones de menos de 30 semanas sin trabajo de parto y con un Bishop menor que 5, y en los casos de CIR y /o oligohidramnios en embarazos de menos de 32 semanas y con cérvix desfavorable.

Si existe RPM, está recomendado el parto por vía vaginal, en ausencia de complicaciones maternas. En el resto de los casos, el manejo es idéntico a la eclampsia.

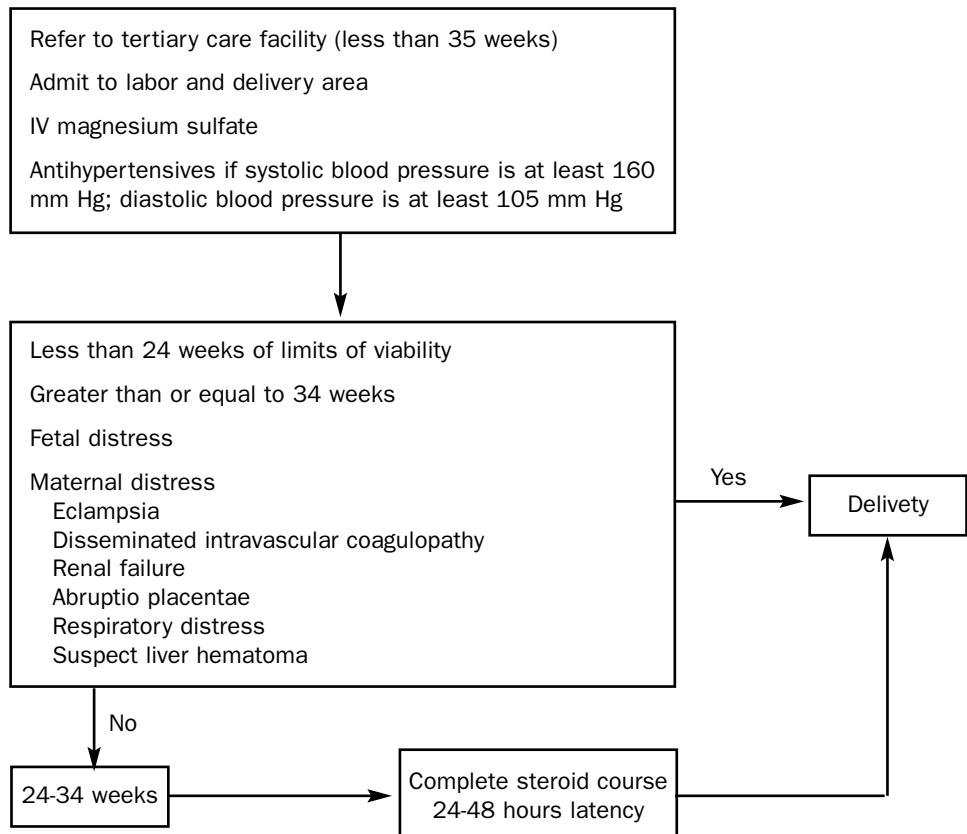


Figure 1. Management of HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome.

Sibai. Diagnosis and Management of HELLP syndrome. Obstet Gynecol 2004.

Respecto a la analgesia, durante el parto y el expulsivo, se pueden administrar pequeñas dosis de opioides sistémicos; para las episiotomías se puede utilizar anestesia local.

El bloqueo pudendo y la anestesia epidural están contraindicadas en estos casos, por el riesgo de que se forme un hematoma. En el caso de las cesáreas, la anestesia general es el método de elección.

Transfusión de plaquetas

La transfusión de plaquetas está indicada antes y después del momento del parto en todas las pacientes con síndrome de HELLP que presenten un sangrado significante (equimosis, sangrado en puntos de punción, sangrado intraperitoneal, etc.) y/o tengan un recuento plaquetario inferior a 20.000/mm³.

En las cesáreas, Sibai recomienda administrar 6 U de plaquetas antes de la intubación y posteriormente dejar un drenaje subfascial durante al menos 48h.

MANEJO POSTPARTO

Tras el parto, las pacientes con síndrome de HELLP deben ser monitorizadas durante al menos 48h, con control de las constantes vitales, de la entrada de líquidos, de la diuresis, de parámetros analíticos y de la saturación de oxígeno. Sibai recomienda continuar con el tratamiento antihipertensivo, si la PAS es igual o superior a 155mmHg y la PAD es igual o superior a 105 mmHg, y con el sulfato de magnesio al menos 48 h más.

La mayoría de los casos se resuelven en un periodo de 48h. No obstante, algunas pacientes, especialmente aquellas con *abruptio placentae* y CID, trombocitopenia severa (menos de 20.000 plaquetas/mm³), y disfunción renal, pueden tardar en resolverse e incluso empeorar (las transfusiones de productos sanguíneos pueden provocar la aparición de un edema agudo de pulmón, disfunción renal e incluso necrosis tubular).

Algunos casos de síndrome de HELLP pueden manifestarse por primera vez en el postparto, incluso en el 7º día postparto, aunque lo más frecuente es que ocurra en las primeras 48h. El tratamiento de estos casos, no difiere del tratamiento anteparto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. Sibai. Obstet Gynecol 2003; 102: 181-92.
2. Diagnosis, Prevention and Management of Eclampsia. Sibai. Obstet and Gynecol 2005; 105: 402-10.
3. Diagnosis, Controversies, and Management of the Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low PlateletCount. Sibai. Obstet and Gynecol 2004; 103: 981-91.

PATOFISIOLOGÍA DEL RETRASO DE CRECIMIENTO FETAL: DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

María Lure

El crecimiento normal del feto depende de lo genéticamente predeterminado y es modulado por factores fetales, maternos y externos. Fetos con crecimiento intrauterino retardado (IUGR) tienen un alto riesgo de un resultado a corto y largo plazo malo. Aunque hay muchas causas subyacentes en este trastorno, IUGR resulta de una insuficiencia placentaria y podría ser alterado por un apropiado diagnóstico y una finalización en un momento óptimo. Los métodos diagnósticos que intentan separar los IUGR debido a insuficiencia placentaria, de aquellos constitucionalmente pequeños y de aquellos debidos a otras etiologías, como aneuploidias, infecciones virales, síndromes no aneuploides son varios y necesitan estar integrados. En los IUGR con alteración placentaria, la respuesta conductual y cardiovascular del feto está relacionada con la severidad. Un estudio ecográfico de la anatomía fetal, del líquido amniótico y del crecimiento es complementario del estudio Doppler de los vasos fetales. En esta revisión se hace una mención a los métodos diagnósticos que disponemos solos y en combinación para estudiar y evaluar a los IUGR.

LA HISTORIA NATURAL DE LA RESTRICCIÓN FETAL DEL CRECIMIENTO DEBIDO A INSUFICIENCIA PLACENTARIA

No sabemos el efecto que tiene el IUGR en la vida adulta de estos fetos. Las interacciones entre la madre, la placenta y los factores fetales en la regulación del crecimiento y el desarrollo son complejos.

El desarrollo anormal de las vellosidades y/o la invasión del trofoblasto alteran el paso de nutrientes y desechos, y perturba la dinámica del flujo de sangre de la placenta. Ésto

puede manifestarse como alteraciones en el flujo de los vasos fetoplacentarios y de los vasos uterinos, restricción fetal del crecimiento, conducta fetal anormal, anomalías del ritmo del corazón, un descenso en la producción líquida amniótico, o en una combinación de todo. Una vez que la discrepancia entre el suministro de la placenta y demanda fetal se establece, hay varias posibilidades. Si la enfermedad de placenta impide el crecimiento y el desarrollo fetales, puede dar lugar a la muerte fetal. Si la enfermedad de la placenta es menos severa y sobrevive posiblemente por una serie de adaptaciones, el precio puede ser, sin embargo una disfunción a largo plazo. Si la enfermedad de placenta es muy leve, el crecimiento y el desarrollo se pueden percibir como normal pero no alcanzará el potencial genéticamente determinado. La descompensación puede ocurrir en cualquier momento, provocado por la agravación materna, placentaria, enfermedades fetales o por una sobrecarga de trabajo, como en el parto.

MECANISMOS DE LA INSUFICIENCIA PLACENTARIA

El mecanismo exacto de cómo algunas enfermedades provocan una insuficiencia placentaria es todavía desconocido. En la enfermedad hipertensiva, es debido a un incremento en la invasión del sincitiotrofoblasto que provoca una maduración de la placenta prematura y una apoptosis. En las vasculopatías oclusivas, como en el síndrome antifosfolípido, se afecta la circulación tanto materna como fetal de la placenta. En las patologías placentarias podría ocurrir una disminución del flujo placentario o una alteración en el transporte de sustancias y de la homeostasis celular anormal a nivel de la placenta. De todas las posibles etiologías, las alteraciones que interfieren con el desarrollo normal de la vascularización de la placenta son la mayoría de los embarazos complicados con alteraciones del crecimiento. En estas pacientes todo va depender del momento en el que ésto ocurre y de la gravedad de la alteración, dando lugar a los diferentes cuadros clínicos que conocemos.

Si ésto ocurre en el primer trimestre, una interferencia importante en la angiogenesis da lugar a un fracaso en la adherencia de la placenta y por lo tanto a un aborto; si es menos grave, la placenta se desarrolla de una manera subóptima y por lo tanto el trasiego de nutrientes comienza desde el inicio de la gestación. Si el trofoblasto únicamente invade la porción decidua del miometrio, las arterias espirales y radiales del útero no se transforman en vasos de baja resistencia. Se produce una secreción inadecuada de sustancias vasoactivas, y si la angiogenesis estimulada por la hipoxia no puede compensar estos cambios, la autorregulación de la placenta llega a ser inadecuada, ocurren infartos placentarios, obliteración de las vellosidades fetales y fibrosis que incrementa la resistencia al flujo sanguíneo. Si los mecanismos de adaptación permiten sobrevivir al feto, el retraso de crecimiento de comienzo muy precoz ocurre, con sus muchas manifestaciones fetales, IUGR precoz, Doppler de arteria uterina alterada, etc. Estas manifestaciones están determinadas por el balance entre la compensación y descompensación de varios sistemas y órganos. Si los mecanismos de compensación fracasan en algún momento, TNS alterado, ocurrirá un daño fetal permanente o una muerte fetal. Si es exitosa, el efecto de una disminución de los nutrientes podría permanecer clínicamente latente y únicamente manifestarse por una restricción en crecimiento exponencial del feto en el segundo ó tercer trimestre (la mayoría de los casos que conocemos, fetos con P10, 25...).

Una disminución en el tejido adiposo o una anormal proporción de las partes fetales sería la única manifestación en estos fetos, donde la alteración vascular es menor.

La clave para diagnosticar a estos fetos es saber como actúa la alteración de la placenta en los diferentes órganos y sistemas y de esa manera hacer un diagnóstico precoz.

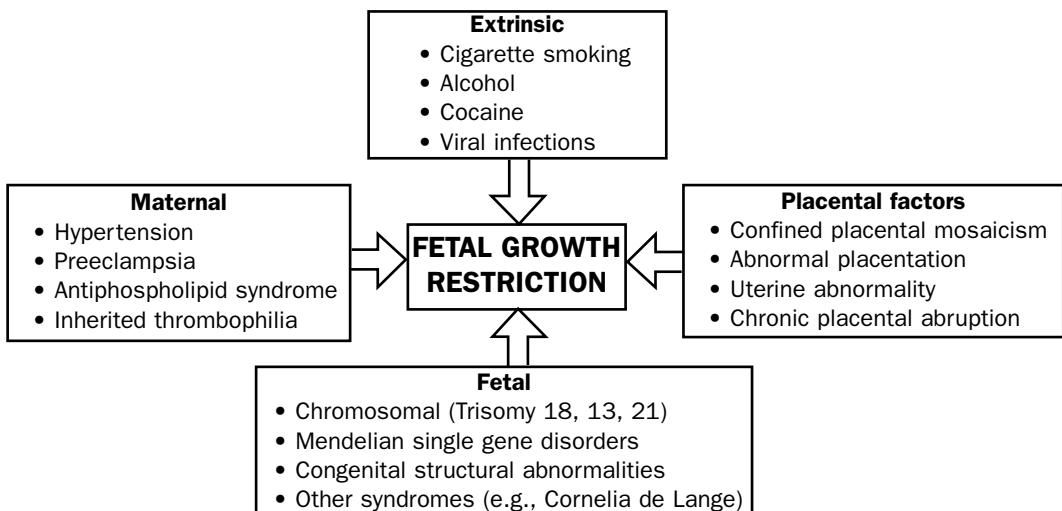


Tabla 1. Etiología de la restricción de crecimiento (1).

Manifestaciones de la insuficiencia placentaria

Una gran variedad de manifestaciones fetales en los diferentes órganos, a la insuficiencia placentaria han sido descrita usando métodos invasivos. Sin embargo, los métodos no invasivos, como el test no estresante (TNS) y el estudio Doppler fetal, únicamente nos estudian la adaptación cardiovascular y la conducta fetal a la insuficiencia placentaria.

La severidad de la alteración placentaria es reflejada en la arteria uterina, compartimiento materno, y las arterias umbilicales, comportamiento fetal. La presencia del *noch* al comienzo de la diástole en las semanas 12 a 14 es el primer signo de una alteración en la invasión del trofoblasto, lo cual se confirmará si éste persiste por encima de la semana 24. Una reducción en el volumen del flujo venoso o un incremento en la resistencia al flujo por los vasos de la placenta son los primeros signos Doppler de alteración a la perfusión de las vellosidades fetales. Cuando más del 30% de las vellosidades son alteradas, disminuye la diástole a nivel de la arteria umbilical y se elevan los índices de resistencia Doppler. La ausencia de diástole o el flujo reverso ocurren cuando el 60-70% de los vasos están alterados. Una alteración en los vasos del compartimiento materno, arterias uterinas, identifica pacientes con riesgo para preeclampsia, desprendimiento de placenta y IUGR, tanto más cuanto mayor sea la alteración.

La respuesta fetal a la insuficiencia placentaria puede ser subdivida en temprana o tardía dependiendo del grado de daño fetal. En parte se desarrolla de manera pasiva, debida a la alteración en el gasto cardíaco y de manera activa, como resultado de la autorre-

gulación de los órganos. Un incremento en la resistencia del flujo en la placenta incrementa la precarga del ventrículo derecho, que se manifiesta por un aumento en el gasto del ventrículo derecho, y como consecuencia también del ventrículo izquierdo, todo ello da lugar a un aumento de flujo y de nutrientes a la parte superior del cuerpo principalmente, que se manifiesta por un descenso del índice cerebroplacentario.

Además, ante la hipoxia algunos vasos se autorregulan, por ejemplo en el sistema nervios central, aumentando su flujo, disminuyendo su resistencia, que se manifestaría por un aumento de su diástole, es lo que se denomina “*brain sparing*” o centralización. Estos fetos tienen riesgo de hipoxemia, pero mantienen un Ph en valores normales. Si la alteración continua aparece un deterioro metabólico, la función cardiaca comienza a alterarse y la autorregulación de los órganos fracasa, lo que se manifiesta por una alteración del Doppler venoso. La onda de velocidad del flujo venoso anormal es trifásica, tiene un pico sistólico, uno diastólico, y una onda “a”, posterior a esta, debida al fracaso cardíaco que señala un aumento de la presión en la aurícula derecha, provocando un flujo reverso de la sangre hacia el sistema venoso. En casos todavía más extremos, este flujo reverso se manifestaría en la vena umbilical, siendo esta pulsátil. Finalmente, llegaríamos al deterioro total del corazón que se manifiesta por una insuficiencia tricuspidea, deceleraciones del ritmo cardíaco espontáneas y finalmente la muerte fetal.

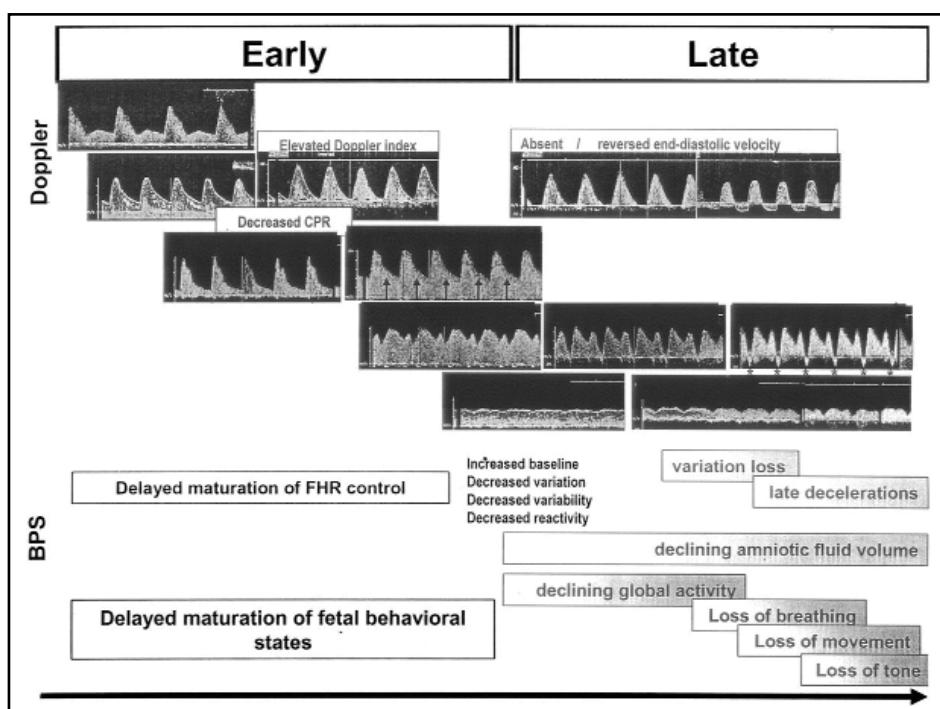


Figura 1. Manifestaciones Doppler.

A diagrammatic representation of pH deviation from the gestational age mean ($[\text{DELTA}]pH$) with abnormal test results in various antenatal tests. These include fetal heart rate (FHR) analysis using traditional nonstress testing (NST; react = nonreactive) and the computerized cardiotocogram (cCTG;

+acc = accelerations present; +dec = obvious decelerations present). Biophysical variables (AFV = amniotic fluid volume; FBM = fetal body movement; FGM = fetal gross movement). The same relationships are expressed for umbilical artery absent end-diastolic velocity (AEDV) and deviation of the arterial or venous Doppler index >2 standard deviations from the gestational age mean for the thoracic aorta (TAO), descending aorta (DAO), the middle cerebral artery (MCA), cerebroplacental ratio (CPR), and the ductus venosus (DV) (reproduced with permission from Baschat).

Las respuestas del feto a la insuficiencia placentaria también pueden ser divididas en tempranas y tardías. Una vez que el feto percibe la hipoxia, se produce una disminución global de la actividad fetal, que precede la pérdida individual de las variables biofísicas y a menudo es acompañada por una disminución del líquido amniótico. Cuando la hipoxemia aumenta se produce un cese de los movimientos respiratorios, los movimientos gruesos y el tono fetal disminuyen y cesan totalmente cuando la acidemia se produce. En este momento se observa un ritmo cardíaco anormal.

Una evaluación conjunta del perfil biofísico fetal y el Doppler indica que la alteración del Doppler precede al perfil biofísico anormal en la mayoría de los fetos con IUGR y que muestra una relación mucho más estrecha con el pH fetal (Figura 2).

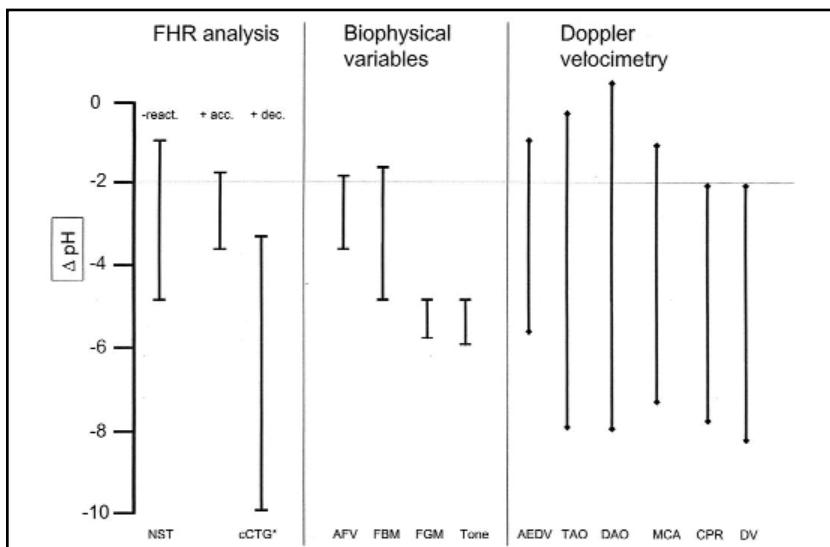


Figura 2. Mecanismos de adaptación fetal.

Summary of the early and late responses to placental insufficiency. Doppler variables in the placental circulation precede abnormality in the cerebral circulation. Biophysical parameters (BPS) are still normal at this time, and computerized analysis of fetal behavioral patterns is necessary to document a developmental delay. With progression to late responses, venous Doppler abnormality in the fetal circulation is characteristically often preceding the sequential loss of fetal dynamic variables and frequently accompanying the decline in amniotic fluid volume. The asterisk (*) in the ductus venosus flow velocity waveform marks reversal of blood flow during atrial systole (a-wave). The decline in biophysical variables shows a reproducible relationship with acid base status. If adaptation mechanisms fail, stillbirth ensues.

Diagnóstico ante sospecha de feto con Retraso de Crecimiento Retardado

Dadas las múltiples etiologías y formas de presentación del retraso de crecimiento, el diagnóstico debe incluir información de varias fuentes. Deberemos estudiar al feto, evaluar la placenta y el líquido amniótico, y tener en cuenta la historia materna. De esta manera sabremos qué fetos están verdaderamente en peligro y diferenciarlos de aquellos que son pequeños y crecen normalmente. Entre las primeras causas a descartar se encuentran las aneuploidias, especialmente las trisomías 18 y 13, y más raro la 21, las displasias esqueléticas, los síndromes no aneuploides, y las infecciones virales. La ecografía morfológica es la primera herramienta diagnóstica a utilizar. Estudiará la anatomía fetal, hará una biometría detallada, deberá evaluar el líquido amniótico y la placenta. Una vez establecida la posibilidad de un retraso de crecimiento, será el resultado del Doppler quién defina los fetos con riesgo de un resultado anómalo debido a insuficiencia placentaria.

Entre las malformaciones más asociadas a IUGR se encuentran el onfalocele, la hernia diafragmática y las malformaciones cardíacas. Entre las infecciones, aunque los signos pueden ser anodinos, las calcificaciones cerebrales y cardíacas nos pueden orientar en esta dirección, así como el desarrollo de un hydrops. La evaluación del líquido amniótico es importante, ya que ante la hipoxia se produce una disminución de la orina fetal y consecuentemente un oligoamnios, sobre todo en el tercer trimestre. La sensibilidad de la ecografía para medir el líquido amniótico es baja y además no es una herramienta útil para predecir el IUGR ni la acidosis fetal. Sin embargo su medición de manera seriada, tanto si utilizamos el índice de Phelland, como la columna vertical máxima, sí que es útil como diagnóstico y pronóstico de estos fetos. Si esta aumentado nos orientaría sobre una causa infecciosa, mientras que si está disminuido es compatible con una insuficiencia placentaria.

La cuantificación del crecimiento se realiza por una biometría, teniendo en cuenta la edad gestacional exacta, que se realiza con más exactitud en el primer trimestre, donde el margen de error ecográfico es de +7 días, en el segundo el margen es mayor +14 días, y en el tercero de +21 días.

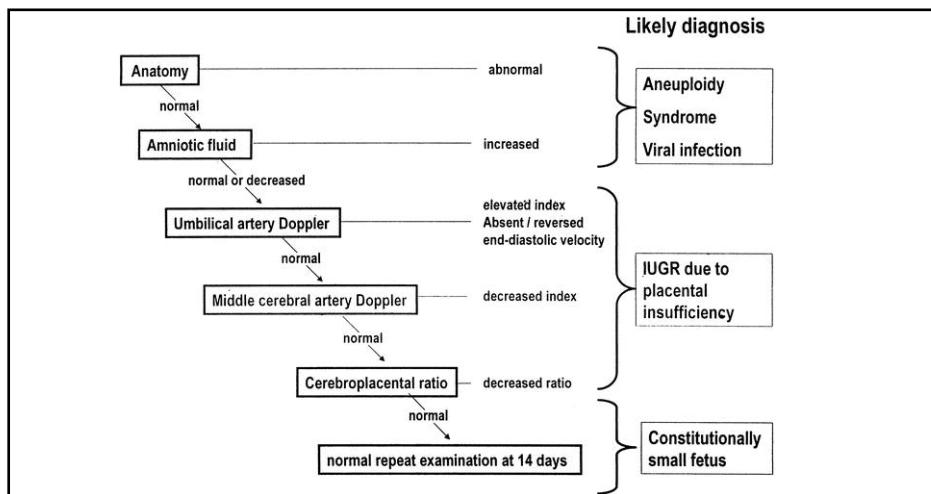
De todas las biometrías la circunferencia abdominal, es sólo, el que mayor sensibilidad y valor predictivo negativo tiene, si se usan tablas que sólo incluyen fetos normales, un valor $<2,5$ percentil es patológico, pero si se usan tablas que han incluido fetos de todo tipo, prematuros, pequeños,... <10 percentil, es el punto de corte más apropiado. El resto de medidas, BPD, HC, diámetro biparietal, LF, son de muy baja sensibilidad, debido a las diferencias individuales de estas medidas entre la población. Sin embargo, una combinación de ellos, estimando el peso fetal, es hoy lo más utilizado, tiene menor sensibilidad que la AC (85% frente a 95%) pero mayor valor predictivo positivo (51% frente a 36%).

El próximo paso en la valoración fetal, sería el estudio Doppler, comenzando con la arteria umbilical. Estudios randomizados ponen de manifiesto que su uso disminuye la mortalidad perinatal, ya que diagnóstica los verdaderos IUGR, y disminuye el uso de intervenciones innecesarias, disminuyendo la prematuridad de estos fetos pequeños para la edad gestacional. De todos los índices, el mejor es el índice de pulsatividad (IP) ya que es ángulo independiente, e incluso se puede medir aunque la diástole esté ausente. Un valor por encima del p95 es patológico.

Una vez evaluada la arteria umbilical, se debería pasar a la arteria cerebral media, valorando si existen fenómenos de centralización, que se manifestaría por un aumento en la diástole de este vaso, siendo considerado anormal $< p5$. Realizando a continuación el ratio cerebro/placentario, siendo considerado patológico $> p95$ ó como referencia > 1 .

Es importante recordar en qué semana realizamos el estudio Doppler. Por debajo de la semana 34, la arteria umbilical está frecuentemente alterada en los fetos con IUGR y por encima de esta semana, esta arteria puede ser normal, lo que no excluye que haya una insuficiencia placentaria. Se recomienda, por lo tanto, a partir de estas semanas, realizar el estudio de la arteria cerebral media y el ratio cerebro/placentario para la valoración de los fetos con Retraso de Crecimiento ya que frecuentemente nos encontraremos con que fetos con AU normal y ratio ACM/AU alterado. Se tratan de insuficiencias placentarias moderadas que se manifiestan en el tercer trimestre, provocando una hipoxia leve en el feto, que hace que se pongan en marcha sus mecanismos de autorregulación.

Evaluación ante sospecha de IUGR (Hospital Clinic, 2005)



Vigilancia Antenatal de fetos con IUGR

Dado que no hay ningún tratamiento eficaz del IUGR, la vigilancia antenatal se basa en un control seriado continuo de estos fetos, finalizando la gestación en el momento en el que el riesgo de permanecer intraútero exceda los riesgos de la prematuridad, sobre todo si esto acontece por debajo de las 32 semanas.

En embarazos que presentan IUGR por debajo de la semana 34, la alteración de la arteria umbilical precede cualquier otra respuesta cardiovascular, continuando valorando la ACM, el ratio ACM/AU, y finalmente el Doppler venoso, tanto del ductus venoso, como en su defecto de la vena umbilical, más fácil y accesible y con el mismo valor pronóstico. En caso de estar alterados los Doppler venosos, frecuentemente ya encontraremos alteraciones en el perfil biofísico, pero dado que éste evalúa 5 parámetros, puede que el resultado total no esté alterado hasta fases más tardías.

Estos autores realizan la vigilancia utilizando el Doppler, el perfil biofísico y los movimientos fetales, en lo que se denominan “Integrated Fetal Testing”. Por debajo de la semana 28, a los fetos con AU alterada, se les realiza un perfil biofísico y Doppler semanalmente. Si hay ausencia de diástole en la AU aparece, o ACM muestra centralización, o disminuye el líquido amniótico, el seguimiento se realizará cada 3-4 días; finalmente si se altera el Doppler venoso, el control se realizará diariamente.

El momento en el cual debemos sacar a un feto con IUGR, permanece sin estar definido. Hay dos semanas claves: por debajo de la semana 28, donde los índices de mortalidad perinatal son muy altos y se realiza un tratamiento conservador hasta el mayor límite es posible, y por encima de la 32, en la que se tiende a una actitud más activa, dado que la morbilidad y mortalidad perinatal es aceptable y los riesgos de permanecer intraútero podrían ser mayores. La mortalidad y morbilidad fetal parecen estar relaciona con los índices Doppler venosos, y no con alteraciones en la AU. En fetos pretérmino (<32 sem) un Doppler venoso alterado o un perfil biofísico alterado debe ser la indicación para terminar la gestación, por encima de la 34 semana. Sin embargo, se basará principalmente en el perfil biofísico o en factores obstétricos.

Existe un estudio en marcha, TRUFFLE study (Trial of umbilical and fetal flow in Europe), que está evaluando el Doppler frente a la frecuencia cardiaca fetal como métodos para indicar la finalización de la gestación, analizando los resultados perinatales en ambas variables.

Resultados Perinatales en fetos con restricción de crecimiento

	<i>A. Umb alterada>P95 (n=45)</i>	<i>Arteria cerebral media alterada (n=32)</i>	<i>Doppler venoso alterado (n=62)</i>
Art. umbilical			
IP>P95	41	23	9
Ausencia diástelc.	4	5	17
Flujo reverso	1	8	36
Art. Cerebral Media			
IP>P95	–	29	49
Doppler venoso anormal	–	–	48
Apgar<7 5 min.	1	2	9
Mortalidad perinatal	0	1	25**
Intrauterina	0	0	12*
Neonatal	0	1	13*
Admisión UCI	19	28	49
Complicaciones neonato			
Sd. distress Respiratorio	13	19	42*
Displasia pulmonar	1	8	17
Enterocolitis necratizante	2	3	10
Hemorragia intraventricular	0	4	6

BIBLIOGRAFÍA

1. Pathophysiology of Fetal Growth Restriction: Implications for Diagnosis and Surveillance. Baschat, Ahmet Alexander MD.Obstetrical and gynecological survey. 2004; 617-217.
2. Integrated fetal testing in growth restriction: combining multivessel Doppler and biophysical parameter[Editorial] BASCHAT, A. A. Ultrasound in obstetrics and gynecology. 2003; 1-8.

EMBARAZO ECTÓPICO

Ainhoa Becerro

INTRODUCCIÓN

El embarazo ectópico (EE) es un proceso en el que se produce la nidación del huevo fecundado fuera de la cavidad uterina, generalmente en la trompa, y es responsable de hemorragias, cuadros clínicos graves, pérdidas embrionarias e incluso de muertes maternas en el primer trimestre. También es una enfermedad costosa en su diagnóstico y tratamiento.

Más del 95% se localizan en la trompa. Un 2,5% en los cuernos y el resto, otro 2,5%, se reparte entre el ovario, el cérvix y la cavidad abdominal.

EPIDEMIOLOGÍA

El número de EE ha aumentado extraordinariamente, pasando del 4,5 por 1.000 embarazos a cifras cercanas o superiores al 20 por 1.000 de embarazos.

Hay algunos factores favorecedores como la EIP o las nuevas técnicas de reproducción asistida.

Las tasas de mortalidad han descendido desde cifras del 35,5 por 1.000 ectópicos a 3,8 por 1.000.

FACTORES DE RIESGO

ALTO RIESGO

1. Patología tubárica documentada: debido a infección, cirugía, anomalías congénitas o tumores. Es el factor más importante.

2. Embarazo ectópico previo: depende del tratamiento utilizado. El riesgo de recurrencia tras tratamiento con metotrexate dosis única (8%), salpinguectomía (9,8%) y salpingostomía lineal (15,4%).
3. Cirugía tubárica: especialmente la cirugía tubárica reparadora que multiplica por 5 el riesgo de EE. La cirugía obstructiva esterilizadora se asocia a EE con cierta frecuencia, cifras de 7,3 por mil en una revisión de 10.658 pacientes con ligadura tubárica. Las causas fundamentales serían la oclusión tubárica incompleta, la repermeabilización o la fistula tubo-peritoneal.
4. Exposición a dietilestilbestrol.
5. Uso de DIU: actúa enlenteciendo el tránsito tubárico de los gametos o favoreciendo la aparición de lesiones tubáricas.

RIESGO MODERADO

1. Infertilidad: en este grupo la incidencia de anomalías tubáricas es mayor. Además los tratamientos de inducción de la ovulación, la hiperestimulación ovárica y las técnicas de reproducción asistida producen circunstancias no del todo fisiológicas para la fecundación y la nidación.
2. Infecciones genitales previas: la EIP es la causa más frecuente de patología tubárica. La etiología más frecuente es clamidia y gonococo.
3. Múltiples compañeros sexuales: por el riesgo aumentado de EIP.

RIESGO LEVE

1. Tabaquismo: en relación con la disminución del peristaltismo tubárico producido por la nicotina.
2. Duchas vaginales: asociado al riesgo aumentado de EIP.
3. Relaciones sexuales tempranas (menores de 18 años).
4. Cirugía pélvica/abdominal leve.
5. Edad (mayores de 40 años).
6. Contraceptivos hormonales: más los de predominio gestagénico al disminuir la motilidad tubárica.

FACTORES DE RIESGO DE RUPTURA TUBÁRICA

1. No uso previo de métodos anticonceptivos.
2. Historia de daño tubárico e infertilidad.
3. Inducción de la ovulación.
4. Niveles altos de b-HCG en el momento del diagnóstico (10.000 UI/ml).

CLÍNICA

En un 40-60% de los casos el proceso es asintomático.

La triada típica es amenorrea, metrorragia irregular y dolor abdominal. Son síntomas poco sensibles y específicos ya que la mayoría de las mujeres con esta clínica tienen embarazos intrauterinos.

Los signos más frecuentes se encuentran en la **exploración abdominal**; 90% con sensibilidad abdominal y rebote en el 70%, sobre todo en EE roto.

El **examen pélvico** es inespecífico; dolor a la movilización cervical en 2/3 de las pacientes y masa palpable anexial en el 50%, que en el 20% corresponde a un cuerpo lúteo quístico.

HISTORIA NATURAL DEL EMBARAZO ECTÓPICO TUBÁRICO

Viene determinada por la producción de un hematosalpinx que llevará a la **ruptura** de la trompa. En ocasiones se producirá un aborto **tubo-peritoneal** con su eventual reabsorción, reimplantación peritoneal o formación de un hematocèle enquistado. En otros casos se producirá la **resolución espontánea** del mismo.

El cuadro clínico puede variar entre las formas asintomáticas y el shock hemorrágico.

DIAGNÓSTICO

Gracia y Cols. Compararon seis algoritmos diagnósticos y encontraron que el uso de la ecografía y cuantificación de b-HCG es el mejor, ya que no dejó de diagnosticar ningún EE, se interrumpieron pocos GIU y se realizaron pocos procedimientos quirúrgicos.

Ecografía vaginal

El diagnóstico de certeza de EE sólo puede hacerse si se identifica el embrión o actividad cardiaca fuera del útero, circunstancia que sucede en el 20% de los casos.

Usando la ecografía transvaginal las estructuras son visibles aproximadamente en las siguientes semanas de gestación; el saco gestacional a las 4,5-5 semanas, la vesícula vitelina a las 5-6 semanas y el polo fetal con actividad cardiaca a las 5,5-6 semanas.

Es necesario recurrir a signos ecográficos indirectos:

- Ausencia de saco intraútero en gestantes con niveles de HCG superiores a 1.500 UI/ml o gestaciones correctamente datadas por encima de la semana 5.
- La existencia de saco intraútero no descarta la existencia de EE, sobre todo en casos de reproducción asistida. La presencia de un saco intraútero irregular, sin contenido, sin vesícula vitelina o embrión, podría corresponderse con un pseudosaco (10-20% de EE).

- La imagen más frecuente es una masa anexial, próxima al ovario sobre la línea que corresponde al ligamento ancho, con un aspecto semejante a un nódulo miomatoso, regular, algo más ecogénico, en el que no se identifican estructuras en su interior.
- El hematosalpínx genera una masa anexial generalmente fusiforme y muy heterogénea en su contenido, en la localización descrita.
- La identificación de líquido libre en Douglas puede corresponderse con aborto tubárico o hemorragia, frecuentemente asociado a la imagen de hematosalpínx. En embarazo normal también puede existir líquido libre.

Doppler color

Necesario sólo si existen dudas en la naturaleza de la masa anexial, o su diferenciación con ovarios o estructuras intraováricas como folículos o cuerpo lúteo (patrón característico).

- La señal de flujo que contiene la corona trofoblástica se corresponde con un patrón vascular continuo de baja impedancia.
- El aumento de vascularización y de velocidad de flujo de los vasos tubo-ováricos, se produce en procesos inflamatorios que generan una respuesta hiperémica como la EIP o el EE.

b – HCG

La concentración de b-HCG en una GIU aumenta de forma lineal hasta el día 41 alcanzando niveles de aproximadamente 100.000IU/ml. El tiempo de duplicación de la hormona es de 1,4 a 2,1 días.

Cuando el incremento es menor se asocia a EE y a aborto espontáneo.

Así, una elevación del 66% en 48 horas se interpreta como GIU y elevaciones menores con EE.

No obstante hay que tener en cuenta que el 15% de las GIU y el 17% de los EE no cumplen esta norma.

Es fundamental la correlación de las concentraciones de b-HCG con los hallazgos ecográficos.

Progesterona

Niveles de progesterona mayores de 25ng/ml indican embarazo evolutivo intrauterino. Menores de 5 ng/ml son indicativos de embarazo no evolutivo.

Presenta el problema de que no diferencia entre EE y aborto, la duda en los niveles entre 5 y 25 ng/ml y la dificultad de su determinación rápida, por lo que es un parámetro poco utilizado.

Otros parámetros de laboratorio

Factor de crecimiento del endotelio vascular y CPK que aumentan en los casos de EE. Precisan de más estudios para su aplicación.

CA-125 cuyos niveles están aumentados en aborto tubárico comparado con EE.

Factor inhibidor de la leucemia se expresa en el proceso de implantación y es menor en los EE, aunque queda por establecer el punto de corte óptimo.

Resonancia nuclear magnética

No parece aportar datos que justifiquen su uso rutinario debido a su coste.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Ante la sospecha de EE haremos una ecografía vaginal y una determinación de b-HCG.

Se llama “zona discriminatoria” a la concentración de b-HCG por encima de la cual se debe visualizar la GIU normal que es aproximadamente 1.500-2.000 UI/ml (En nuestro servicio se ha establecido 2.500 UI/ml) aunque cifra en revisión, se podría establecer en 1.500 UI/ml actualmente.

b-HCG mayor de 1.500 UI/ml y Eco positiva:

Gestación intrauterina.

Excepcionalmente podría ser una gestación heterotópica.

b-HCG mayor de 1.500 UI/ml y Eco negativa:

Es muy sugestivo de EE.

El nivel discriminatorio de b-HCG varía en casos de gestación múltiple y nivel de experiencia del ecografista. Por esta razón se aconseja repetir Eco y b-HCG a las 48 horas.

- Si los niveles son crecientes sin duplicarse nos orienta a EE y podremos iniciar el tratamiento.
- Si los niveles descienden rápidamente (50% en 48 horas) nos orienta a gestación fallida (aborto, aborto tubárico, resolución espontánea del EE). Haremos determinaciones hormonales semanales hasta la negativización de las mismas.

b-HCG mayor de 1.500 UI/ml y masa anexial:

El diagnóstico de EE es casi seguro (si no se observa saco gestacional intraútero) y se puede iniciar el tratamiento.

b-HCG menor de 1.500 UI/ml y Eco negativa:

Repetiremos Eco y b-HCG en 48 horas.

- Si los niveles no se doblan y la ecografía no muestra GIU se trata de una gestación no viable (aborto o EE).
- Si los niveles aumentan exponencialmente habrá que evaluar ecográficamente hasta aparición de GIU o EE.
- Si los niveles descienden nos orienta a gestación fallida. Haremos determinaciones semanales hasta la negativización de la b-HCG.

TRATAMIENTO

Debemos de tener en cuenta una serie de factores como la edad, paridad anterior, el estado de la trompa contralateral y el de la afecta.

El tratamiento conservador puede ser quirúrgico (salpingostomía) y médico.

Existen diferentes opciones terapeúticas: quirúrgica, médica o tratamiento expectante.

QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico está indicado en casos de:

- Ectópico roto con alteración hemodinámica.
- Imposibilidad de cumplimentar el control post- tratamiento médico.
- Imposibilidad de acceder a un hospital en caso de rotura de EE.

Con las dos vías de abordaje, la laparotomía, reservada para las situaciones de emergencia y la laparoscopia, en situaciones hemodinámicamente estables, se pueden realizar tratamientos radicales (salpinguectomía) y conservadores (salpingostomía y expresión tubárica).

Tras el tratamiento conservador se recomienda un seguimiento con determinación semanal de b-HCG. Si los niveles persisten elevados se administra una dosis de metotrexate intramuscular.

Salpinguectomía

- Indicaciones absolutas: daño severo de la trompa, afectación de mesosalpinx, sangrado abundante y hematosalpinx mayor de 5 cm.
- Indicaciones relativas: cirugía tubárica previa, embarazo ectópico iterativo, maternidad completada o deseos de esterilización.

Salpingostomía

- Condiciones: ausencia de clínica o signos ecográficos de rotura, hemodinámicamente estable, hematosalpinx menor de 3 cm, HCG menor de 5.000 UI/ml, deseo genésico y consentimiento informado.

- Contraindicaciones: rotura tubárica, inestabilidad hemodinámica, insuficiencia hepática o renal, anemia, leucopenia (menor de 2.000) y trombocitopenia (menor de 100.000).
- Indicaciones: gestación tubárica distal (ampular), embarazos no complicados, trompa con pocas alteraciones anatómicas, casos de trompa única.

Expresión tubárica

Se puede realizar en los éctópicos fimbriados expresión o aspiración del contenido tubárico.

Discusión del tratamiento quirúrgico

1. Salpingostomía/salpinguectomía

El porcentaje de GIU posterior fue mayor tras salpingostomía (61% frente a 38%) y el riesgo de ectópico recurrente también fue mayor (15% frente a 10%).

En ausencia de otros estudios randomizados, la salpingostomía es el tratamiento de elección en pacientes estables y con deseos de preservar la fertilidad. (Protocolos Uptodate/RCOG) aunque la SEGO recomienda ante trompa contralateral normal, realizar salpingectomía (Sept. 2006).

2. Laparotomía/Laparoscopia

En pacientes estables, 3 estudios randomizados demuestran las ventajas de la laparoscopia:

- Precisó menos analgesia, produjo menor pérdida hemática, la hospitalización fue más corta y los costes por pacientes fueron menores.
- No se encontraron diferencias en cuanto a resultados reproductivos entre el grupo laparoscópico (69) y el grupo laparotómico (76). La GIU posterior fue de 61% y 53%; la de EE posterior fue de 7% y 14%.

Una revisión Cochrane confirma estos datos. Aunque el porcentaje de ectópico persistente es mayor en el grupo laparoscópico, el beneficio global es mayor.

MÉDICO

Consiste en la administración de sustancias capaces de causar la lisis del trofoblasto ectópico. Puede ser sistémico o local.

- Candidatas
 - Asintomáticas
 - Concentración de b-HCG menor de 5.000 UI/ml
 - Ectópico tubárico menor de 3 cm y sin actividad cardíaca fetal
 - Función hepática y renal normales.

- Contraindicaciones relativas:

- Concentración de b-HCG mayor de 5.000 UI/ml a partir de 10.000, 18% de fracaso.

Es el factor más importante asociado a fallo del tratamiento médico.

- Ectópico tubárico mayor de 3 cm

Aunque el tamaño del EE es considerado a veces criterio de exclusión no hay estudios consistentes.

- Actividad cardiaca fetal.

Hay una serie de 35 a 40 EE con actividad cardiaca fetal tratados con metotrexate de forma exitosa.

- Contraindicaciones absolutas:

- Incapacidad para cumplimentar el control de b-HCG tras tratamiento.

- Dificultad de acceso a un hospital en caso de emergencia.

- Hemodinámicamente inestables.

Sistémico

Hay dos opciones; dosis única o múltiples dosis.

Se administra en las siguientes circunstancias:

- Si la b-HCG se mantiene elevada tras tratamiento conservador.

- Cuando se observa una meseta de b-HCG de 12 a 24 horas después de un legrado.

- Cuando no se detecta por ecografía vaginal GIU, con niveles de b-HCG menores de 2.500 UI/ml y un EE menor de 3 cm.

Se administra vía intramuscular a dosis de 1 mg/kg/día, asociado o no a 0,1 mg/kg/día de leucovorin, o bien a dosis de 50 mg/m². Se harán controles de b-HCG los días 1, 4 y 7. Se repite la dosis si la concentración no disminuye al menos el 15% entre los días 4 y 7 postinyección. Posteriormente se harán controles semanales hasta negativización de b-HCG.

Local

La salpingocentesis consiste en inyectar agentes terapéuticos como cloruro potásico, MTX, prostaglandinas o solución glucosado hiperosmolar en el EE por vía transvaginal bajo control ecográfico o mediante laparoscopia.

Se administra en EE pequeños y de localización proximal.

El porcentaje de éxitos es menor que con el tratamiento sistémico.

Discusión del tratamiento médico

1. No hay ensayos clínicos que comparan la eficacia de dosis única o dosis múltiples de metotrexate. El factor más importante para conseguir el éxito del tratamiento es la selección de los pacientes.

Normalmente el ectópico tubárico se trata con dosis única y una segunda dosis si es necesario.

La alternativa de dosis múltiple se utiliza en casos de embarazo intersticial o cervical.
2. Pese a que no existe un claro nivel de corte se produce una mayor tasa de fracasos con niveles altos de b-HCG, mayor tamaño tubárico, dolor abdominal y actividad cardíaca fetal.
3. La administración local de metotrexate por vía laparoscópica no ofrece ninguna ventaja.
4. La administración intramuscular parece más práctica y menos cirujano dependiente que la administración ecoguiada.

EXPECTANTE

- Indicaciones:
 - Asintomática.
 - Deseo genésico.
 - Trompa íntegra.
 - B-HCG menor de 1.000 UI/ml o en descenso.
 - Consentimiento informado.

No existen factores pronósticos que nos prevengan ante los fracasos de esta conducta. Un descenso del tamaño tiene una elevada sensibilidad y un 100% de especificidad en prever la resolución espontánea del proceso.

Hay que destacar que se han descrito roturas tubáricas con niveles muy bajos e incluso decrecientes de b-HCG.

Fertilidad posterior

Los avances en el diagnóstico y tratamiento del EE han permitido tratamientos más conservadores, reduciendo la morbilidad e intentando preservar la capacidad reproductiva. Entre un 20 y un 60% de mujeres que han tenido un EE pueden presentar infertilidad. Pueden estar implicados muchos factores como el tipo de EE, la intervención realizada... Parece que depende sobre todo de las características de la paciente (edad, infertilidad, afectación tubárica).

Hay trabajos que por esta razón ponen en duda el efecto beneficioso de los tratamientos conservadores.

Formas especiales de embarazo ectópico

1. Interstitial o cornual

La rotura suele ocurrir más tarde (8-16 semanas) y la hemorragia es muy copiosa y grave debido al lugar de implantación (ovario-arterias uterinas), ocasionando una elevada mortalidad.

Tulandi T y Jermy K proponen intentar inicialmente tratamiento médico y reservar la cirugía para casos de deterioro clínico. La pauta más utilizada es la dosis múltiple de metotrexate en los días 1, 3, 5 y 7 y repetir la pauta a los 7 días si fuera necesario. Precisan de una vigilancia extrema por el riesgo de rotura. Tras este tratamiento el riesgo de rotura uterina en futuras gestaciones es desconocido pero posible.

En cuanto a la opción quirúrgica, existen diferentes técnicas como la resección cornual laparoscópica, cornuostomia o salpingotomía. En todas utilizan una dilución de vasopresina intramiometrial al comienzo de la intervención para minimizar el sangrado.

2. Abdominal

Se asocia a una elevada morbi-mortalidad. La clínica es muy inespecífica.

Siempre se debe practicar una laparotomía y tener disponibilidad de sangre por el alto riesgo de sangrado. La placenta debe dejarse *in situ* y ligar el cordón lo más próximo posible a ella.

3. Cervical

Menos del 0,5% de los EE. La metrorragia puede ser grave aumentando la mortalidad.

El diagnóstico precoz posibilitará un tratamiento más conservador, con el objeto de preservar así la fertilidad materna.

Las dos opciones de tratamiento conservador que se plantean en mujeres con deseos genésicos, estables y con amenorrea menor de 10-12 semanas son:

- MTX en dosis múltiple seguido de inyección local de cloruro potásico si hay actividad cardiaca fetal o la concentración de b-HCG no decrece (tasa de éxitos del 81%).
- Embolización arterial seguido de tratamiento quirúrgico conservador.

En presencia de hemorragia importante se han sugerido gran número de opciones quirúrgicas, pero desafortunadamente la histerectomía total es necesaria en la mayoría de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yao M, Tulandi T. Current status of surgical and non-surgical treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1997; 67: 421.
2. Peterson HB, Xia Z, Hughes JM.. The risk of ectopic pregnancy after tubal sterilization.
3. Murphy AA, Nager CW. Operative laparoscopy versus laparotomy for the management of ectopic pregnancy: a prospective trial. *Fertil Steril* 1992; 57: 1180-5.
4. Vermesh M, Silva PD. Management of unruptured ectopic gestation by linear salpingostomy: A prospective, randomised clinical trial of laparoscopic versus laparotomy. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 400-4.
5. Lundorff P, Thornburn J. Laparoscopic surgery in ectopic pregnancy: a randomised trial versus laparotomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70: 343-8.
6. Interventions for tubal ectopic pregnancy. Cochrane database syst rev 2000.
7. Tulandi T, Al-Jaroudi. Interstitial pregnancy: results generated from the society of reproductive surgeons registry. *Obstet Gynecol* 2000; 182: 1264.
8. Jermy K. The conservative management of interstitial pregnancy. *Fertil Steril* 1999; 72: 207.
9. Embarazo ectópico. Documento de consenso de la S.E.G.O.
10. UpToDate. Ectopic pregnancy.

ABORTO SÉPTICO

Ainhoa Becerro

CASO CLÍNICO

Paciente de 32 años, G2P0A1, sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés, que acude con diagnóstico de gestación interrumpida de 17 semanas teóricas y 15-16 semanas ecográficas.

Tras realizar amniocentesis para cariotipo se procede a la inducción del parto según la siguiente pauta:

- Mifepristona 600 mg seguidos de misoprostol 400 mcg vaginales cada 12 horas.
- A las 24 horas, se aumenta la dosis a 600 mcg de misoprostol vaginal cada 12 horas.
- A las 48 horas, se comienza con la pauta combinada de 800 mcg de misoprostol oral y 400 mcg vaginal, cada 12 horas.

Tras 5 días sin respuesta, se decide añadir dinoprostona en forma de media dosis de Prepidil® gel, combinándolo con 800 mcg de misoprostol vaginal y otros 800 vía oral. Al intentar repetir la segunda dosis de medio Prepidil® gel, la paciente presenta sensación de opresión y broncoespasmo, suspendiéndose la medicación.

Al sexto día, se realiza dilatación con tallos rígidos (Hegar) y legrado guiado por ecografía, difícil y con sangrado profuso y finalmente exitoso.

En el postoperatorio, la paciente presenta anemia severa, con Hb: 6,3 g/dl, transfundiéndole 3 concentrados de hematíes y vitamina K, y precisando 3.500 ml de cristaloïdes y coloides para remontar las tensiones.

A las 6h, presenta fiebre de 38 °C y posteriormente hipotensión, que requiere más sobrecarga de volumen para estabilizar. Persiste un sangrado vaginal leve-moderado.

Se comienza con antibioterapia: cefazolina 2 g i.v cada 6h y gentamicina 240 mg i.v cada 24 horas.

A las 24 horas de la evacuación uterina, la paciente presenta dificultad respiratoria con crepitantes y saturación de O₂ 85-95%. En la placa de tórax se observa un patrón intersticial bilateral. En la analítica de control, persiste la Hb de 6,3 g/dl, a pesar de la transfusión; la coagulación se encuentra alterada y continúa el sangrado vaginal. Se transfunden otros 2 concentrados de hematíes y oxitocina 30 UI en 500 ml de suero fisiológico a pasar en 4 horas. Se realiza una ecografía ginecológica, que descarta la presencia de restos ovulares y la posibilidad de perforación uterina.

Con el diagnóstico de aborto séptico, coagulación intravascular diseminada y atonía uterina se traslada a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), en la que permanece 9 días. Durante su estancia en la UCI, se deteriora la función respiratoria, precisando respiración mecánica. Necesita fármacos vasopresores para mantener su situación hemodinámica. Los hemocultivos resultan positivos a E. Coli, cambiándose la antibioterapia a ampicilina 2 g i.v/6h y continuando con la gentamicina. Es posible extubarla al 5º día de ingreso en UCI y a los 4 días después es dada de alta.

A los dos meses, la paciente consulta por deseos genésicos. Se realiza una histerosalpingografía, con imágenes sugestivas de Síndrome de Asherman, que se confirman en la histeroscopia en consulta.

Finalmente, se realiza una histeroscopia quirúrgica, resecándose las adherencias.

MÉTODOS DE ABORTO EN EL SEGUNDO TRIMESTRE

Aproximadamente un 12,5% de los abortos se producen en gestaciones de más de 13 semanas. Los métodos más habituales de aborto utilizados según edad gestacional:

- Aborto < 9 s: método quirúrgico (aspiración manual/legrado por aspiración) o tratamiento médico.
- Aborto 9-14 s: dilatación y evacuación (D&E).
- Aborto >14 s: D&E.
- Aborto >20 s: inducción del parto con oxitocina, prostaglandinas, infusión salina intrauterina, histerotomía, hysterectomía, D&E.

1. Métodos quirúrgicos

1.1. DILATACIÓN Y EVACUACIÓN/EXTRACCIÓN (13-24s)

Es para muchos, el método más seguro y más usado en el segundo trimestre.

Hay que tener en cuenta que es un proceso largo, que incluso puede durar días.

En principio no supone riesgo de incompetencia cervical ni parto pretérmino en futuras gestaciones.

Requiere una dilatación de 2-3 cm para la evacuación del contenido de forma manual, por aspiración o bien ayudándose de diverso instrumental (tipo especial de fórceps, etc.).

Se recomienda el uso de antibiótico (tetraciclina, doxiciclina o minociclina), ya que reduce marcadamente las infecciones postabortiones (incluso las adherencias).

Se procurará minimizar las molestias a la mujer mediante un bloqueo anestésico paracervical con 10-20 ml de lidocaína al 1%.

Además, la inyección de vasopresina intracervical, reduce la pérdida de sangre y puede ayudar a prevenir la atonía uterina postabortiones.

Se ha visto también que la administración preoperatoria de AINES puede reducir moderadamente el dolor, así como la sedación durante el proceso con algún narcótico suave.

En caso de precisar anestesia general, se debe procurar que ésta no sea profunda, para evitar en lo posible las atonías causadas por estas drogas.

Para la dilatación del cérvix:

- El método más popular y utilizado en EEUU es el uso de los tallos de laminaria. A mayor edad gestacional, más laminaria y más tiempo será necesario.
- Como alternativa o coadyuvante, se encuentra el misoprostol: 600 mcg de misoprostol 2-4h antes, puede reemplazar a los tallos de laminaria en abortos del segundo trimestre precoz (14-16 semanas).

1.2. HISTEROTOMÍA/HISTERECTOMÍA

Reservado en casos extremos, por ejemplo, el aborto en gestante con mioma que impide la evacuación vaginal del feto, etc.

Teóricamente en caso de histerotomía, se debería realizar una incisión uterina clásica ya que no está formado el segmento uterino.

2. Técnicas de instilación

- Solución salina hipertónica: Primer método que se utilizó: 40 g (200 ml al 20% de solución salina). Es un proceso largo con complicaciones potencialmente graves y peores resultados que la dilatación y evacuación, por lo que se abandonó.
- Urea hipertónica: 80 g al 5%.
- PGF2alfa: generalmente era suficiente con 20-40 mg. Se asocia a efectos secundarios gastrointestinales, riesgo de ruptura uterina en primigrávidas, y supervivencia transitoria del feto.

En mayor o menor medida, era preciso utilizar dilatadores como los tallos de laminaria, o prostaglandinas intravaginales (misoprostol, PGE2...).

3. Métodos médicos

3.1. PROSTAGLANDINAS:

Se pueden administrar vaginal, oral o intraamnióticamente (ésta última abandonada por asociarse a ruptura uterina).

Hay tres prostaglandinas validadas: dinoprostona o prostaglandina E2 (propess®, prepidil® gel), carboprost tromethamine (Hemabate®) y misoprostol.

PROSTAGLANDINA E2:

A. PREPIDIL GEL: 0,5 mg de dinoprostona en 2,5 ml de gel de aplicación intracervical, que se puede aplicar cada 6h, máximo 3 dosis en 24 h.

B. PROPESS: 10 mg de liberación continuada a 0,3 mg/h y que puede estar 12 (24h). La ventaja clara respecto al prepidil es que sólo requiere 30-60 minutos para comenzar con infusión de oxitocina frente a las 6-12h del prepidil. Además, en caso de hiperestimulación, tiene una fácil retirada de la vagina.

MISOPROSTOL (CYTOTEC®)

La dosis de 200 microgramos vaginales cada 12 horas parece igual de efectiva que la dinoprostona, pero con menos efectos secundarios, como náuseas, vómitos, diarrea o fiebre. Todavía se desconoce la dosis e intervalo ideal aunque parece que a mayor dosis y menor intervalo, mayor riesgo de ruptura uterina (especialmente en casos de cesárea anterior) y más efectos secundarios.

Incluso la ACOG ha sugerido este tratamiento para la inducción del parto en embarazos vivos del 3 trimestre (25 mcg cada 6 horas hasta un máximo de 50 mcg), con mejores resultados que otros métodos aunque se asocia con mayores hiperestimulaciones y rupturas uterinas, especialmente en cesáreas anteriores, así como mayores alteraciones del ritmo cardíaco fetal y líquido amniótico teñido.

La administración oral es menos efectiva que la vaginal.

La oxitocina puede ser iniciada si es preciso, 4 horas después de la última toma.

MIFEPRISTONA (RU-486, MIFEGYNE®) + MISOPROSTOL

La FDA recomienda 600 mg de mifepristona seguido a las 48 h de 400 mcg de misoprostol vaginal cada 12h, pero se ha visto que es mucho más efectivo 200 mg de mifepristona administrados 3 días antes del ingreso hospitalario para continuar con misoprostol 800 mcg vaginal.

- Mifepristona: antagonista de la progesterona que bloquea el efecto de la progesterona endógena al competir por sus receptores. Bloquea los receptores de progesterona en el endometrio y la decidua, que se degeneran. Aún no se conoce el mecanismo de dilatación del cérvix
- Misoprostol: análogo de la progesterona, provoca contracciones uterinas.

3.2. INDUCCIÓN CON OXITOCINA +/- AMNIORREXIS

Según las pautas y protocolos de cada hospital. Se obtienen mejores resultados con las prostaglandinas.

Preferible frente a las prostaglandinas en casos de mujeres con cesáreas anteriores.

3.3. PLACENTA RETENIDA

La retención de placenta es muy frecuente con los abortos mediados con prostaglandinas. En un estudio de Li and Yin, observaron una rápida expulsión de la placenta con 800 mcg de misoprostol rectal.

No hay estudios recientes que comparan las técnicas de D&E con los abortos médicos. Los estudios antiguos de los que disponemos encuentran menos complicaciones en el grupo D&E, aunque analizando estos estudios, los grupos no eran comparables, pero parece evidente que el misoprostol es el más efectivo dentro de los métodos médicos.

COMPLICACIONES DEL ABORTO DEL SEGUNDO TRIMESTRE

Las complicaciones aumentan con la edad gestacional y además, cuando estas ocurren, tienden a ser potencialmente más graves. Los más frecuentes son la perforación, hemorragia, infección y aborto incompleto.

Las perforaciones aumentan con la edad gestacional y la paridad. Así como en el primer trimestre generalmente son manejadas mediante actitud expectante o laparoscopia, en el segundo trimestre, la perforación puede dañar el intestino, requiriendo incluso laparotomía.

Además de la hemorragia debida a aborto incompleto, atonía y trauma, la coagulación intravascular diseminada (CID) es más frecuente en gestaciones más avanzadas (de 8 en el primer trimestre a 191/100.000 en el segundo): el carboprost intramuscular detiene generalmente el sangrado incluso en presencia de CID y disminuye la necesidad de transfusiones.

El misoprostol en dosis de 1.000 mcg oral o rectal también es eficaz en la hemorragia postparto.

El dolor abdominal bajo de intensidad creciente, 1 hora después de un aborto, sugiere hematometra. El tratamiento es la reevacuación inmediata.

La ergotamina 0,1mg i.m, la oxitocina y, según parece, la vasopresina paracervical, administradas previamente al aborto, reducen la incidencia de este fenómeno.

Por otra parte, los fenómenos embólicos incluida la embolia de líquido amniótico son más frecuentes con la dilatación y evacuación que con métodos de inducción del parto.

1. Complicaciones del Misoprostol

Náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, fiebre.

Está **contraindicado** en pacientes con glaucoma, anemia de células falciformes, hipotensión y estenosis mitral.

2. Complicaciones de las técnicas de instilación

Hemorragia que requiere transfusión, infección, aborto incompleto, laceración cervical, hipernatremia, necrosis muscular (por inyección intramiometrial), alteraciones gastrointestinales, CID (especialmente por infusión salina 618 de cada 100.000).

3. Complicaciones de la oxitocina

Hiponatremia: la oxitocina tiene un efecto antidiurético a altas dosis. Podemos provocar una hiponatremia iatrogénica al administrar altas concentraciones de oxitocina (Ej: 40 mU), con grandes cantidades de soluciones hipotónicas (Ej: más de 3 l) durante un tiempo prolongado.

Los síntomas de la hiponatremia aguda incluyen el dolor de cabeza, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, letargia, somnolencia, pérdida de conocimiento y convulsiones y daño neurológico potencialmente irreversible.

En caso de intoxicación acuosa, se debe dejar de administrar la oxitocina y las soluciones hipotónicas. Para corregir la hiponatremia comenzaremos con la restricción hídrica y la administración muy lenta de solución hipertónica.

Hipotensión: debido a una administración intravenosa rápida, por lo que se aconseja debe administrar en perfusión con bomba, a excepción del postparto inmediato o en el control de la hemorragia.

ABORTO SÉPTICO

La infección es la causa más frecuente de mortalidad materna en el mundo, generalmente debida a los abortos ilegales.

La morbi-mortalidad de la infección aumenta con la edad gestacional.

El aborto séptico es todo aborto espontáneo o terapéutico (provocado), que se complica con una infección.

Por gravedad y pronóstico, podríamos diferenciar el aborto infectado simple del aborto séptico propiamente dicho:

- Aborto infectado simple: aborto complicado con una infección localizada en la cavidad uterina. Es decir, reducido a los restos embrionarios, la placenta y el endometrio.

La paciente presenta fiebre, hemorragia y frecuentemente restos ovulares fétidos o malolientes. En estos casos, que afortunadamente son los más frecuentes, el problema médico puede resolverse con un rápido e intensivo tratamiento antibiótico y un legrado evacuador del contenido uterino.

- Aborto séptico: aborto asociado a infección, complicado con fiebre, endometritis y parametritis.

Puede comenzar como un aborto infectado simple, que si no se trata adecuadamente puede progresar y extenderse al miometrio y parametrio, produciendo una parametritis y de aquí, extenderse al peritoneo causando una peritonitis pélvica o generalizada. La complicación más frecuente es la enfermedad inflamatoria pélvica.

Hay que tener en cuenta que en cualquier momento de un aborto séptico se puede producir una bacteriemia y una sepsis.

DEFINICIONES:

1. Bacteriemia: presencia de bacterias circulantes en el torrente sanguíneo

SIRS o Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: se define como la presencia de dos o más de estas condiciones:

Temperatura <36 ó $> 38^{\circ}\text{C}$

Taquicardia >90 latidos/min

Taquipnea >20 respiraciones/min o $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$

Leucocitosis $>12.000/\text{mm}^3$ o $< 4.000/\text{mm}^3$ o más de un 10% de cayados (formas inmaduras).

2. Sepsis: manifestaciones clínicas del SRIS producidas por una infección documentada.

3. Síndrome séptico o sepsis severa: sepsis con evidencia de alteración de la perfusión orgánica, caracterizada por acidosis láctica, oliguria o alteración del estado mental.

4. Shock Séptico: síndrome séptico o sepsis severa con hipotensión (presión arterial sistólica menor de 90 mmHg) que no responde a las medidas de resucitación intravenosa, asociada a alteraciones de la perfusión orgánica.

Según las series, la bacteriemia tiene una prevalencia de 7/1.000 admisiones en hospital. Aproximadamente, un 10% de las gestantes presenta una bacteriemia debida a corioamnionitis, endometritis y pielonefritis. Sin embargo, su progresión a shock séptico es francamente infrecuente.

En la mayoría de las series publicadas con casos de shock séptico se produce por infecciones adquiridas en el hospital, generalmente endometritis y principalmente en el postparto.

En los casos donde la fuente de la infección es el aborto, éste se suele haber producido de forma ilegal, con medios agresivos, en países subdesarrollados o donde el aborto es ilegal. Generalmente, se trata de mujeres jóvenes y solteras, que demoran el acceso al hospital por miedo o falta de recursos.

La flora que se aisla es polimicrobiana, procedente de vagina, endocérvix más o menos asociada a infecciones de transmisión sexual: gram positivos, gram negativos aerobios y facultativos, anaerobios, *N. Gonorrhoeae*, *C. Trachomatis*, *C. Perfringens* (en abortos ilegales), *C. Tetanii* (en el Tercer Mundo).

Ciertos autores señalan que aproximadamente en un 40,5% se aislan bacterias Gram negativas aerobias, siendo el *E.Coli* el predominante, (Blanco et al) como es el caso que nos ocupa. Las Gram positivas anaerobias (18,1%), con el *Streptococcus* del grupo B y *Peptococcus*, son las segundas bacterias más aisladas.

MANEJO DEL SHOCK SÉPTICO

Es fundamental el diagnóstico precoz y continuar rápidamente con: medidas de soporte hemodinámico, antibioterapia y erradicación de la fuente de infección.

En los casos de shock séptico, se deben emplear drogas vasoactivas de forma precoz en la medidas de resucitación de la paciente, sin esperar a un mayor deterioro de su estado general.

Parte del problema que plantea el shock séptico es la progresiva incapacidad de los tejidos para captar el O₂, que va afectando de forma progresiva a múltiples órganos:

- Se conoce la afectación precoz del miocardio, con disminución de las resistencias vasculares y vasodilatación periférica, que hace aumentar el gasto cardíaco con taquicardia y aumento del consumo de O₂ por el músculo cardíaco.
- En los pulmones se manifestará precozmente la broncoconstricción y la hiperventilación. En las sepsis de Gram negativos se producirá daño del endotelio vascular por las endotoxinas, provocando en casi un 40% de los casos el síndrome de distress respiratorio del adulto o SDRA.
- A nivel renal, la hipoperfusión renal generará una disminución del filtrado glomerular y oliguria. Finalmente, necrosis tubular aguda.

El abordaje es pues multidisciplinar precisando en muchos casos ventilación mecánica, nutrición parenteral, hemodiálisis, etc., en una unidad de cuidados intensivos.

ANTIBIOTERAPIA

Penicilina 5 millones de UI i.v /6h o Ampicilina 2-3 g i.v/6h (gram+)

Clindamicina 900 mg i.v/8h o metronidazol (anaerobios+)

Aminoglucósidos (Gentamicina o tobramicina 2 mg/kg y posteriormente 1,5 mg/kg/8h) (gram-)

Una alternativa posible es penicilina o cefalosporina de amplio espectro + aminoglucósido. En caso de *Pseudomona* o *Estafilococo aureus* será precisa la amikacina o la vancomicina.

En cuanto se hayan instaurado las medidas de soporte y la antibioterapia se debe intentar erradicar la fuente de la infección, como en este caso, evacuando la cavidad uterina mediante legrado (+/- guiado por ecografía debido a la dificultad) y una demora por la mala situación de la paciente es un error que puede empeorar aún más su estado.

Si no hay respuesta al legrado y el tratamiento médico, hay que plantearse la posibilidad de realizar una laparotomía si se sospecha una perforación uterina, daño intestinal, absceso pélvico o infección por *Clostridium*, siendo preciso en ocasiones realizar una histerectomía o una anexectomía bilateral.

SÍNDROME ASHERMAN

Se define como las adherencias uterinas que ocurren como resultado de la cicatrización tras una cirugía uterina, en especial después de una dilatación y evacuación.

Aunque es poco frecuente, con una incidencia difícil de determinar parece que está en aumento.

Cualquier destrucción del endometrio puede dar lugar a adherencias del miometrio con la pared uterina opuesta. El útero grávido predispone a este hecho: 67% asociado a legrado postabortion y 22% a legrado postparto. Hay una incidencia del 14% tras 2 abortos; 32% tras 3 abortos. En la mayoría de los casos, hay una historia de abortos de repetición. También fuera del embarazo puede haber daño del endometrio y crear un síndrome de Asherman, por ejemplo una miomectomía que envuelve la cavidad, una ablación endometrial, etc.

Uno de los factores más importantes es el tiempo en relación al puerperio. Si el legrado se produce en la 2º, 3º ó 4º semana postparto, la incidencia aumenta mucho, posiblemente porque en este periodo la membrana basal es más susceptible a los traumas.

Otro factor importante son las variaciones individuales, que pueden explicar por qué algunas pacientes tienen adherencias de repetición incluso sin trauma atribuible.

El papel de la infección es controvertido: mientras algunos autores piensan que no está implicado, otros mantienen que es la causa primaria especialmente en infecciones de bajo grado o subagudas-crónicas.

Otros autores dan más importancia a la presencia de productos crónicos de la concepción.

Según la localización patológica, se dividen en:

- atresia total (obliteración de la cavidad uterina y el canal cervical)
- adherencias corporales
- adherencias cervicoístmicas (bloqueo y estenosis de canal).

Hay múltiples sistemas de clasificación de las adherencias:

- Clasificación de la Sociedad Americana de Fertilidad: relaciona hallazgos de histeroscopia-histersalpingografía y la historia menstrual.
- Clasificación Europea: más precisa en diagnóstico de lugar y densidad. Valor pronóstico, pero difícil de aplicar y de diferenciar entre grado III a y b.
- Clasificación de March: simple y aplicable, pero no pronóstica.

Degree	Location
I	Central adhesions a) thin filmy adhesions (endometrial adhesions) b) myofibrous (connective adhesions)
II	Marginal adhesions (always myofibrous or connective) a) wedge like projection b) obliteration of one horn
III	Uterine cavity absent on HSG a) occlusion of the internal os (upper cavity normal) b) extensive coaptation of the uterine walls (absence of the uterine cavity) (True Asherman's syndrome)

Grade	Extent of intrauterine adhesions
I	Thin or filmy adhesions easily ruptured by hysteroscope sheath alone cornual areas normal
II	Singular firm adhesions connecting separate parts of the uterine cavity visualization of both tubal ostia possible cannot be ruptured by hysteroscope sheath alone
IIa	Occluding adhesions only in the region of the internal cervical os Upper uterine cavity normal
III	Multiple firm adhesions connecting separate parts of the uterine cavity unilateral obliteration of ostial areas of the tubes
IIIa	Extensive scarring of the uterine cavity wall with amenorrhea or hypomenorrhea
IIIb	Combination of III and IIIa
IV	Extensive firm adhesions with agglutination of uterine walls At least both tubal ostial areas occluded

Tabla 1. Clasificación de Nasr et al. y Clasificación Europea.

Los síntomas que más frecuentemente van a presentar es la amenorrea o la hipomenorrea de duración variable. En general, hay una historia de abortos de repetición o de legrado postparto. Además pueden presentar dismenorrea en grado variable y subfertilidad.

Mientras que la histerosalpingografía nos ayuda a diferenciar entre una cavidad normal de una alterada, la histeroscopia demuestra la localización, tamaño e incluso la naturaleza de las adherencias, dándonos el diagnóstico definitivo.

Para la prevención del síndrome de Asherman hay que evitar intervenciones intrauterinas, especialmente en el postparto, por ejemplo, realizando una histeroscopia previa a la

intervención. Algunos autores apuestan por el uso de antibiótico previo a la dilatación y evacuación. Métodos anticonceptivos para evitar embarazos no deseados, que acaban siendo interrumpidos. Los DIU de cobre y de progesteronona, pueden ser insuficientes para prevenir la nueva formación de adherencias, además, el cobre crea mucha reacción inflamatoria, no beneficiosa en este caso. Algunos autores señalan el DIU *loop* más adecuado. Otra posibilidad que no se utiliza en la actualidad es mantener la cavidad desplegada mediante una sonda de Foley inflada, pero esta medida se abandonó por su alta frecuencia de rehospitalización, infecciones, incompetencia cervical y dolor.

La histeroscopia es el método de tratamiento de elección, es menos agresivo para el endometrio, lisis de adherencias bajo visión directa, más seguro y más completo.

Si el riesgo de perforación es muy alto, se puede combinar incluso con la laparoscopia.

En cuanto al pronóstico, en estas pacientes no es infrecuente observar mayores alteraciones de la placentación (placentas ácretas o pércretas) y partos pretérmino. Los resultados perinatales exitosos no son paralelos a las tasas de concepción conseguidas tras el tratamiento, pero se correlacionan con la severidad del síndrome adherencial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Phillip G. Stubblefield, MD, Sacheen Carr-Ellis, MD, and Lynn Borgatta, MD, MPH Methods for induced abortion. ACOG 2004; 104.
2. Induction of labor: indications, techniques and complications UpToDate in Obstetrics, Gynecology and Women's Health. 2004.
3. Stubblefield, Phillips G, Grimes, David A. Current Concepts: septic abortion N Engl J Med, 1994; 331.
4. Robert T. MD. Obstetric Infectious Disease Emergencies. Obstetric Emergencies. Clinical Obstet & Gynecology. 45 (2):393-404, June 2002.
5. Mabie WC. Septic shock in pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 1997 Oct; 90 (UPT1):553-61.
6. Al-Inany, Hesham Intrauterine adhesions: an update. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.2001; 80
7. www.emedicine.com: “Surgical management of abortion”.
8. www.emedicine.com “Therapeutic abortion”.
9. www.emedicine.com “Abortion”.

REVISIÓN DE LA MOLA HIDATIFORME

Marina Navarro y Ainhoa Salegi

ESTUDIO

Estudio descriptivo y retrospectivo de una serie de 42 casos de mola hidatiforme diagnosticados entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 2004.

El diagnóstico de certeza de mola hidatiforme es histológico por lo que la fuente de información ha sido la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Donostia, incluyendo todos los casos diagnosticados en el periodo descrito.

INTRODUCCIÓN

La mola hidatiforme 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.

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.

VARIABLES RECOGIDAS

Historia obstétrica

- tiempo entre la gestación molar y el embarazo anterior
- motivo de ingreso
- anatomía patológica
- clínica y la exploración física
- b-hCG inicial

- tratamiento
- tiempo en negativizarse la b-hCG
- control de b-hCG en embarazos posteriores

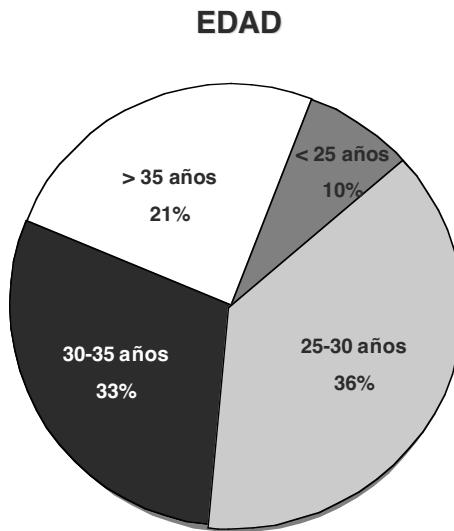
FACTORES DE RIESGO

Edad materna: las edades extremas de la mujer constituyen los principales factores de riesgo.

< 15 años

>35-40 años

La edad de la muestra en nuestro hospital es la siguiente:



Antecedente de embarazo molar: aumenta el riesgo entre 20-40 veces de tener otro embarazo molar. En nuestro estudio el 57,14% tuvieron posteriormente hijos sin detectarse ningún caso de mola.

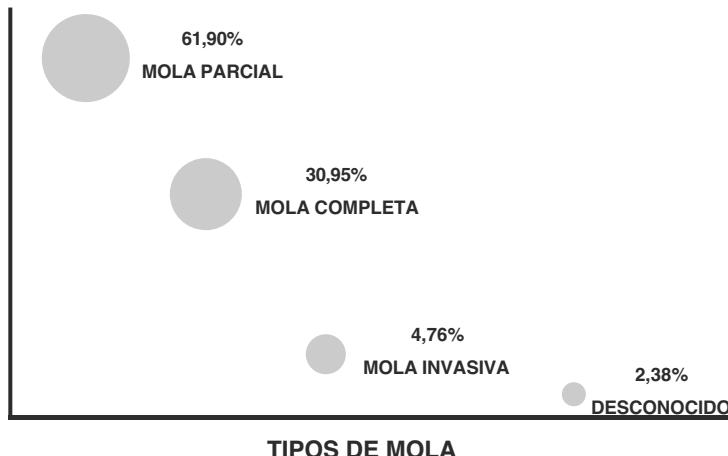
TIPOS DE MOLA

MOLA PARCIAL: 69XXX, 69XXX. Feto presente, amnios y células rojas fetales presentes, edema vellositario focal, tamaño uterino pequeño para la edad gestacional.

MOLA COMPLETA: 46XX, 46XY. Sin feto ni amnios ni células rojas fetales, edema vellositario difuso, mayor para la edad gestacional en el 50%.

En nuestro estudio, la anatomía patológica es la siguiente:

ANATOMÍA PATOLÓGICA

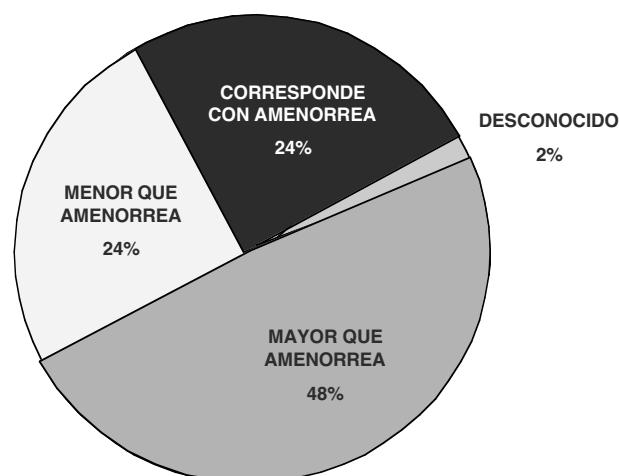


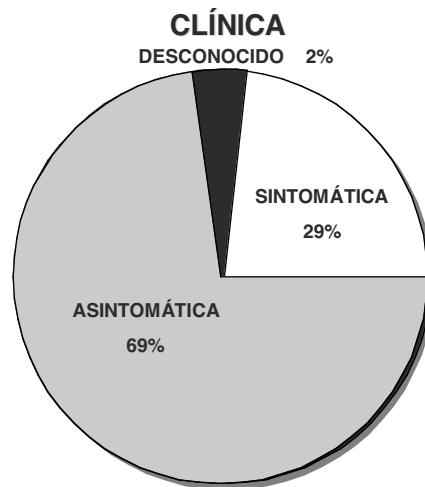
CLÍNICA

Los síntomas o signos que pueden orientarnos en el diagnóstico son la **hemorragia vaginal (95%)** variable en frecuencia e intensidad, hiperemesis, dolor en hipogastrio, HTA/Preeclampsia, hipertiroidismo clínico, insuficiencia respiratoria e insuficiencia cardíaca, expulsión de vesículas, útero exageradamente aumentado de tamaño en relación con amenorrea...

Las pacientes que acudían a nuestro servicio presentaban la siguiente clínica y exploración física:

TAMAÑO UTERINO





DIAGNÓSTICO

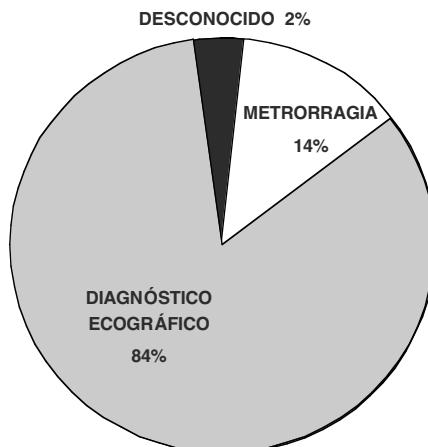
El diagnóstico se basa en la anamnesis detallada, exploración general (buscando signos de preeclampsia, hipertiroidismo, insuficiencia respiratoria aguda...), exploración ginecológica (metrorragia, útero desproporcionado en relación al tiempo de amenorrea, palpación de tumoraciones ováricas generalmente multilobuladas y bilaterales..), titulación de b-HCG desproporcionadamente elevada, ecografía y Rx tórax.

Las capacidades diagnósticas de la ecografía han hecho que la detección sea muy precoz, obviándose los casos extremos de antaño con úteros muy grandes y complicaciones pulmonares y cerebrales. Normalmente el diagnóstico se realiza en el primer trimestre e incluso antes, lo que permite el diagnóstico en fases asintomáticas.

En nuestra serie el 100% de los casos se diagnosticaron en el primer trimestre.

Las causas por las cuales acudían al hospital eran las siguientes:

MOTIVO DE INGRESO



TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en la evacuación uterina mediante legrado y el seguimiento posterior intensivo mediante:

- Determinaciones seriadas de b-HCG
- Control ecográfico y ginecológico seriado

Estudio radiológico torácico

El diagnóstico de Enfermedad trofoblástica persistente se basa en el hallazgo de niveles de b-HCG estables o crecientes. Se produce en el 20% de los casos. Se plantea la quimioterapia o la histerectomía como alternativas de tratamiento.

El 100% de nuestros casos tenían radiografía normal.

En nuestra población, el tratamiento de primera línea fue el legrado, exceptuando el caso de un ectópico al que se le realizó una anexectomía con resultado anatomopatológico de mola.

Los pocos casos en los que se realizó histerectomía fue por los dos casos de molas invasivas.

La quimioterapia se utilizó en casos de b-hCG persistentes en meseta.

ANÁLISIS DE DATOS

Hemos realizado asociación de variables utilizando el ANOVA de una vía para comparación de medias y la χ^2 para comparación de proporciones.

1. RELACION ENTRE NIVEL DE B-HCG Y SU TIEMPO DE NEGATIVIZACIÓN

Se encuentra asociación estadísticamente significativa entre el nivel de b-hCG inicial y el tiempo de negativización.

La media de negativización de la b-hCG es de 7-8 semanas en nuestra casuística.

Los valores más altos de b-hCG corresponden a casos en los que se requirió un segundo legrado.

2. RELACIÓN ENTRE TIPO DE MOLA Y TIEMPO DE NEGATIVIZACIÓN DE B-hCG

No hay asociación estadísticamente significativa entre el tipo de mola y el tiempo en negativizarse la b-hCG.

3. RELACIÓN ENTRE TAMAÑO UTERINO Y TIPO DE MOLA

Tampoco hemos encontrado asociación entre el tipo de mola y el tamaño uterino en el momento del diagnóstico.

4. RELACIÓN ENTRE TIEMPO DE EMBARAZO ANTERIOR Y TIPO DE MOLA

No hay asociación entre el tiempo del embarazo anterior y el tipo de mola.

5. CONCLUSIONES

- Diagnóstico ecográfico precoz.
- Tratamiento curativo.
- Poca necesidad de tratamientos radicales y quimioterápicos.
- Seguimiento intensivo clínico y analítico.
- Protocolo práctico y cumplimiento estricto.

BIBLIOGRAFÍA

1. SEGO. Protocolo obsecetrico. Enfermedad molar.2003.

PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA MEDIANTE VELOCIMETRÍA DOPPLER DE LA ARTERIA UTERINA Y FACTORES DE RIESGO MATERNO

Jurdana Aizpitarte

La preeclampsia es actualmente una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad perinatal y materna. Es esencialmente una enfermedad endotelial sistémica que se presenta como un estado de marcada vasoconstricción generalizada.

1. HIPÓTESIS ACTUAL SOBRE LA SECUENCIA FISIOPATOLÓGICA

En algunas mujeres, por la combinación de varios factores, la implantación fisiológica del trofoblasto se produce de forma anómala. Esto produce isquemia en la interfase maternofetal y consecuentemente una reacción inflamatoria. La existencia de factores predisponentes maternos hará que esta reacción local sea exagerada o que se haga sistémica, resultando finalmente en lesión endotelial, vasoespasmo e hipercoagulabilidad multiorgánica.

Se ha visto que la persistencia de alta resistencia en el flujo de las arterias uterinas constituye un marcador indirecto de una placentación anormal.

2. PREVENCION DE LA PREECLAMPSIA

Se publicaron estudios que sugerían que la utilización de aspirina a dosis anticoagulantes reducía el riesgo de preeclampsia, hipótesis que no ha sido demostrada en ningún estudio multicéntrico realizado posteriormente. La imposibilidad para demostrar el

beneficio del tratamiento profiláctico puede ser debido a que el tratamiento verdaderamente no es efectivo o por un problema de selección de pacientes. Es decir, al ser la preeclampsia una enfermedad con prevalencia <10%, es muy difícil obtener un beneficio mensurable tratando a toda la población gestante, ya que el numero de pacientes a tratar para evitar un caso de preeclampsia es muy elevado. Sin embargo, si se llega a definir bien los grupos de riesgo, los estudios que se realizarían serían mas dirigidos y la probabilidad de demostrar un efecto sería mayor y el número de pacientes a tratar para evitar un caso de preeclampsia sería mucho más bajo. Existen estudios en marcha que plantean esta hipótesis, que seleccionan mujeres de riesgo mediante un Doppler de la arteria uterina positivo en la semana 24 de gestación y es posible que en los próximos años se disponga de resultados.

El objetivo de este artículo es comprobar que el Doppler de las arterias uterinas es eficaz para hacer una clasificación de la población gestante de riesgo.

Una clasificación exhaustiva de las mujeres con riesgo de padecer preeclampsia nos es de ayuda a la hora de controlar estas gestaciones mediante controles más seriados de TA y proteinuria y diseñar estudios más dirigidos que puedan demostrar beneficio con tratamientos profilácticos.

3. ESTUDIO (1)

Se trata de un estudio prospectivo multicéntrico realizado en 7 hospitales de Inglaterra entre los años 1999 y 2004 que incluye 32.157 mujeres con gestación única. (De 32.157 mujeres 30.784 –95,7%– terminaron el estudio).

Todas aquellas mujeres que no presentaban defectos fetales mayores en la ecografía de la semana 20 eran candidatas para participar en el estudio. Se completaba un cuestionario sobre factores de riesgo maternos de preeclampsia que incluía edad materna, raza, peso, altura, tabaco, alcohol, medicaciones, enfermedades (HTA, Alt. renal, diabetes), historia obstétrica (preeclampsia, DPPNI) e historia de preeclampsia en la familia.

El estudio Doppler se realizaba entre la semana 22-24 de la gestación mediante ecografía vaginal midiendo el índice de pulsatibilidad (IP). Si $IP < 1.6$ se realizaba control gestacional normal. A las mujeres con $IP > 1.6$ se les controlaba la TA, proteinuria y crecimiento fetal en las semanas 28, 32 y 36.

Se consideraba preeclampsia cuando una mujer previamente normotensa presentaba 2 registros de TA diastólica > 90 con un intervalo entre las mismas de más de 4 horas y proteinuria de $> 300 \text{ mg}$ en 24h o ++ en tira reactiva.

Resultados

Este estudio muestra que la nuliparidad, raza afrocaribeña, obesidad y preeclampsia en embarazo previo son factores de riesgo. En cambio, el embarazo previo con RN a término parece ser factor protector. La alteración de IP de las arterias uterinas también presenta una relación significativa con el desarrollo de preeclampsia.

Partiendo de un índice de falsos positivos del 20%, los resultados numéricos del estudio son los siguientes:

Detección de preeclampsia

Sólo con historia clínica S = 46,5%.

Sólo con Doppler S = 64,6%.

Combinado S = 69,4%.

Detección de preeclampsia en edad gestacional temprana (< 34 semanas de gestación)

Sólo con historia clínica S = 51,4%.

Sólo con Doppler S = 91,7%.

Combinado S = 93,1%.

Todos los resultados son estadísticamente significativos ($p < 0,05$).

(S = sensibilidad = probabilidad de que un enfermo tenga un test +)

Conclusiones: con la combinación de Doppler de la arteria uterina y factores de riesgo materno se puede detectar el 69,4% de las mujeres que vayan a desarrollar preeclampsia comparando con el 45% de detecciones sólo con los factores de riesgo.

VII CURSO TÉORICO-PRÁCTICO SOBRE DOPPLER EN GINECOLOGÍA, OBSTETRICIA Y ECOCARDIOGRAFÍA FETAL

Institut Clínic de Ginecología, Obstetricia i Neonatología

Las conclusiones extraídas del curso sobre Doppler del Institut Clinic de Barcelona de 2005 son las siguientes:

- Mediante la medición del Doppler de las arterias uterinas se puede identificar la mayoría de las complicaciones placentarias severas y precoces.
- S 80% E 80% VPP 30-60% VPN 99-100%.
- Valoración de la resistencia de las ambas arterias uterinas con ecografía abdominal o vaginal entre las semanas 20-24 de gestación.
- Determinación cuantitativa de la resistencia arterial mediante el índice de notch o índice de pulsatibilidad (IP más reproductible, objetivo y el más efectivo).
- En marcha, estudios para valorar la efectividad de los tratamientos preventivos (AAS, Mg, Zn, vitamina C y E) y la utilización del Doppler de las arterias uterinas en el primer trimestre de gestación para detección precoz de población de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Christina K, Gordon C, Aris T, Ana Maria Cacho, Kypros H. Nicolaides, for the Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2005; 193: 429-36.
2. E. Gratacos y E. Llurba. Estados hipertensivos del embarazo. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. 2003.
3. VII curso teórico-práctico sobre Doppler en ginecología, obstetricia y ecocardiografía fetal. Presidente: Prof. J.A. Vanrell Director: Dr. B.Puerto. Institut Clínic de Ginecología, Obstetrícia i Neonatología. Barcelona, 5-7 de Mayo de 2005.

Enfermedades médicas asociadas al embarazo

TROMBOFILIAS Y EMBARAZO

Ohiana Munduate

Trombofilia: predisposición al desarrollo de tromboembolia venosa.

Las trombofilias de mayor impacto en obstetricia son:

- Síndrome antifosfolipídico
- Trombofilias hereditarias

Ambos provocan un aumento del riesgo trombótico y complicaciones gestacionales: muerte fetal, pérdidas gestacionales del II-III trimestres, preeclampsia, RCIU, DPPNI. Se ha observado una mayor prevalencia de estas trombofilias entre pacientes con preeclampsia severa de inicio precoz, RCIU o DPPNI. La preeclampsia asociada a las trombofilias suele ser más severa. Las referencias sugieren que algunas trombofilias pueden contribuir a la aparición de preeclampsia. Así parece razonable practicar un estudio de trombofilia en las gestantes con antecedentes de preeclampsia, sobre todo en casos severos e inicio precoz.

1. TROMBOFILIAS HEREDITARIAS

Hay muchas incógnitas. Provocan un aumento del riesgo trombótico por 2 mecanismos:

- Disminución de la neutralización de la trombina.
- Alteración en el control de su producción.

Resultado: disfunción de los anticoagulantes naturales encargados de mantener fluido en la sangre.

Dentro de las trombofilias hereditarias:

- Las de mayor riesgo:
 - Déficit de antitrombina.
 - Homocigotos para el factor V Leiden.
 - Homocigotos para la mutación del gen de la protrombina.
 - Portadores de alteraciones complejas.
- Las de menor riesgo:
 - Déficit de proteína C o S.
 - Heterocigotos para la mutación de la protrombina.
 - Heterocigotos para el factor V Leiden.

RESISTENCIA A LA PROTEÍNA C ACTIVADA/ FACTOR V LEIDEN

Puede ser:

- Congénito (90%): suele ser autosómico dominante generalmente, consecuencia de una mutación puntual.
- Adquirido: asociado a ACO o existencia de anticuerpos antifosfolípidos.

Es más frecuente en la raza blanca (en Europa, un 5% de la población). Es un factor de riesgo de aparición de complicaciones tromboembólicas venosas; la probabilidad de tener complicación tromboembólica a lo largo de su vida es de 30%. Los heterocigotos tiene un riesgo 5-10 veces mayor que los no portadores. Los homocigotos, 50-100 veces mayor.

La prevalencia de esta trombofilia en mujeres con historia de tromboembolismo venoso durante el embarazo o puerperio es significativamente superior que las que no lo presentan. Así la asociación con la trombosis está claramente demostrada. Su investigación está justificada en pacientes con episodio trombótico durante la gestación.

También se ha asociado a complicaciones obstétricas: desprendimiento precoz de placenta, óbito fetal y preeclampsia severa.

Un estudio de Lancet (junio 2002, 967 gestantes) sobre el coste/beneficio de la detección del factor V Leiden en las gestantes, concluye que ni la determinación universal a todas las gestantes ni la investigación en pacientes seleccionadas (herencia familiar o personal de trombosis) resulta indicada en términos de coste/benficio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS TROMBOSIS HEREDITARIAS

Trombosis venosas

Lo más frecuente: trombosis venosa profunda en EII. Suele ser recurrente. En el embarazo: TVP en extremidad inferior izquierda (por compresión sobre la vena ilíaca

izquierda ejercida por la art. ilíaca y ovárica derecha que cruzan la vena ilíaca sólo en el lado izquierdo). La mayoría se producen en la ileofemoral (72%).

Pérdidas Fetales

Hay numerosos artículos que analizan el nexo entre trombosis hereditarias y la pérdida fetal, pero hay escasa evidencia científica. La evidencia sugiere que las trombosis hereditarias son más prevalentes entre paciente con pérdidas fetales. Un estudio de Lancet (uno de los más extensos) concluye que la T. Hereditaria, sobre todo el déficit de AT y defectos combinados, aumenta el riesgo de pérdida fetal, en particular a partir de la semana 28.

Preeclampsia, RCIU, DPPNI

Un reciente metaanálisis (revisa 129 estudios potenciales) evalúa el nexo exigente entre diversas patologías obstétricas y las T. Congénitas y adquiridas.

Resultados:

- Preeclampsia:

FVL heterocigoto	OR 16.9 (IC 95%: 2.0-141.9)
Mutación heterocigota	
Gen de la protrombina	OR2.4(IC 95%: 1.2-4.7)
Déficit Prot.C	OR 21.4(IC 95%: 1.1-414.4)
Déficit Prot. S	OR 12.7(IC 95%: 4-39.7)

- DPPNI

FVL(homocigoto)	OR16.9(IC 95%:2.0-141.9)
FVL (heterocigoto)	OR6.7 (IC 95%:2.0-21.6)
Mutación heterocigota	
Gen de la protrombina	OR28.9(IC 95%:3.5-236.7)

- Muerte fetal inexplicable

Déf. Prot.S	OR 16.2(IC 95%:5.0-52.3)
FVL(heterocigoto)	OR 6.1(IC 95%:2.8-13.2)

- RCI

Déf. Prot. S	OR 10.2 (IC 95%:1.1-91.0)
Mutación heterocigota	
Gen de la protrombina	OR 5.7 (IC 95%:1.8-13.8)

Si bien las trombofilias aparecen con mayor prevalencia en las complicaciones obstétricas, no es posible asignar un tipo específico de trombofilias a algunas entidades estudiadas. La asociación observada no justifica la investigación de trombofilias en las complicaciones obstétricas hasta que no exista evidencia suficiente de que algún tipo de tratamiento pueda mejorar los resultados materno-fetales.

2. TROMBOFILIAS ADQUIRIDAS

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Estado de trombofilia autoinmune adquirido en el que se producen trombosis vasculares y/o pérdidas de embarazo recurrentes en pacientes que en el laboratorio muestran evidencia de Ac contra fosfolípidos: AL (anticoagulante lúpico, no cuantificable) y ACL (Ac anticardiolipina, cuantificable), la mayoría tiene los dos Ac, pero algunos sólo uno.

Estos Ac inducen un estado de activación de la coagulación, aunque también pueden aparecer en personas asintomáticas.

Puede ser:

- S. AFL 1º
- S. AFL 2º

1. Autoinmune: sobre todo LES (pacientes con lupus, un 30-40% presentan estos Ac, y tienen un 77% de pérdidas fetales)

2. Fármacos

La trombosis arterial o venosa explica la mayoría de las manifestaciones clínicas. Pero el examen histológico de la placenta evidencia que no todas las pérdidas gestacionales se acompañan de trombosis e infartos placentarios: puede existir una acción directa de los Ac AFL sobre las funciones trofoblásticas que conduzcan a la pérdida gestacional no mediada por mecanismos trombóticos.

AP de las placetas con este síndrome: inespecíficas. Generalmente placentas de peso reducido, signos de trombosis e infartos placentarios, disminución de las membranas sincitiales, vellosidades hipovascularizadas, fibrosis de vellosidades, aumento del número de nudos sincitiales. La severidad y la extensión de lesiones placentarias no se correlacionan con el cuadro clínico ni con el título de Ac.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE S. AFL

- Manifestaciones obstétricas: hasta un 5% de gestantes pueden presentar estos Ac y estar asintomáticas. Pero se asocia claramente a complicaciones como:
 - Pérdidas gestacionales repetidas: generalmente en el segundo y tercer trimestre. La pérdida suele estar precedida por RCIU, oligoamnios, alt. Doppler, anomalías en la FCF, que indican hipoxia 2º a la insuficiencia uteroplacentaria. La incidencia

de AcAFL en pacientes con abortos recurrentes oscila entre 5-14% para AL y un 7-11% para ACL IgG.

- Preeclampsia: sueles ser grave y de inicio precoz. Manifestación frecuente 18-48% gente con preeclampsia un 5-18% presentan AcAFL.
- Trombosis: desde el punto de vista del obstetra: episodios trombóticos con frecuencia en el embarazo, puerperio y uso de ACO. Lo más frecuente: trombosis de venas profundas de la pantorrilla. Las T arteriales son más raras, la más frecuente, art. cerebral media.
- Trombopenia: frecuente. Suele ser de leve a moderada.
- *Livedo reticularis*: red cutánea superficial de coloración azulado-rojiza especialmente evidente en EEII y se intensifica con el frío.

DIAGNÓSTICO

Se necesita al menos 1 criterio clínico y otro de laboratorio (ha de resultar positivo en al menos 2 determinaciones separadas entre sí por 6 semanas o más).

Criterio Clínico:

- Trombosis vascular: 1 o más episodios clínicos de trombosis venosa o arterial o de pequeños vasos. La trombosis debe confirmarse por prueba de imagen, Doppler o estudio histopatológico.
- Morbilidad gestacional:
 - 3 o más pérdidas gestacionales de menos de 10 semanas inexplicables.
 - 1 o más muertes fetales inexplicables de más de diez semanas con morfología normal.
 - 1 o más partos prematuros de fetos normales ≤34 semanas nacidos 2º a preeclampsia grave, eclampsia, insuficiencia placentaria severa.

Criterio de laboratorio:

- Ac ACL IgG o IgM presentes en sangre a título medio o alto.
- AL presente en plasma en 2 o más ocasiones detectado de acuerdo con las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

TRATAMIENTO

Los primeros ensayos terapéuticos de gestantes con SAF se hizo con asociación de AAS+ prednisona, iniciando tan precozmente como era posible. Se obtenía un 60-80% de supervivencia fetal en pacientes con herencia de pérdidas gestacionales repetidas, pero con una elevada tasa de complicaciones: trombosis materna, S. Cushing iatrogénico, alta incidencia de diabetes gestacional, vaginitis candidiásica, osteomalacia...

La prednisona disminuye los niveles de Ac, pero requiere usar dosis elevada. 60 mg/día.

El AAS se usa como antiagregante plaquetario e intento de restablecer el equilibrio prostaciclina/tromboxano.

Replanteamiento terapéutico: como el mecanismo fisiopatológico básico era la trombosis, el tratamiento inmunosupresor tiene poca relevancia, ya que el resultado gestacional era independiente a la disminución o desaparición de Ac. Se empezó con AAS+heparina obteniendo igual supervivencia fetal con menor yatrogenia.

Según la información existente hasta la fecha, parece razonable abordar el tratamiento de estos pacientes con AAS+heparina, máxime si tenemos en cuenta que la adición de heparina no comporta riesgos.

ORIENTACIÓN TERAPÉUTICA

1. Gestante con Ac antifosfolípidos aislados, sin síndrome: VIGILANCIA.
2. Gestante con SAF (pérdidas gestacionales de repetición o muerte fetal) sin antecedentes de trombosis: TRATAMIENTO CON HEPARINA+AAS en dosis bajas en cuanto se diagnostique embarazo. Mantener el tratamiento en el puerperio.
3. Gestantes con SAF más antecedente de trombosis: TRATAMIENTO CON AAS+HEPARINA a dosis plenas. En las no gestantes, controversia en la duración e intensidad del tratamiento anticoagulante.
4. Pacientes sin hijos vivos a pesar del tratamiento con HEPARINA+ASS en casos clínicos y series cortas se han usado: INMUNOGLOBULINAS con resultados dispares.
5. Tratamiento. Con CORTICOIDES: reservado para pacientes que presentan anemia hemolítica, plaquetopenia o afectadas por LES, para tratamiento del brote.

3. ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA DE LA TROMBOFILIA EN LA GESTACIÓN

La investigación debe reservarse a:

- Historia personal o familiar de trombosis.
- Antecedentes obstétricos de patología vascular: óbito fetal, preeclampsia severa, RCIU severo, desprendimiento precoz de placenta.

Los test que deben realizarse:

- Antitrambina III antigénica y funcional
- Proteína S total y libre
- Proteína C antigeno y funcional
- Resistencia a la Prot C. Activada
- Mutación Gen Protombina

- Anticoagulante típico y anticardioleptina
- Homosteína

Recordar que la heparina disminuye la antitrombina; los descumarínicos, la proteína C y S, y el embarazo, la proteína S en un 90-60%.

4. PLAN TERAPÉUTICO

No existen recomendaciones basadas en la evidencia. Las recomendaciones no son fruto de estudios aleatorizados, vienen determinadas por la opinión de los expertos. Por lo tanto, en cada paciente es necesario de individualizar su riesgo trombótico. La paciente debe ser informada de cuál es el riesgo, de la ausencia de evidencia científica.

Se puede esquematizar como:

- Paciente portadora de trombofilia de mayor riesgo independiente de tener o no herencia de trombosis previa:
 - Heparina no fraccionada o HBPM en dosis terapéuticas todo el embarazo. Suspenderse 18, 24 horas antes del parto. En el posparto reiniciar el tratamiento, a las 6 ó 12 horas, asociándole a cumarínicos. No suspender heparina hasta que INR esté 2-3. Mantener los ACO mínimo 6 semanas y entre 3-6 meses si hay antecedentes de trombosis previa.
- Paciente portadora de trombofilias menores o sin trombofilia pero que desarrolla trombosis venosa en la gestación en curso:
 - Heparina en dosis terapéuticas con HNF o HBPM mínimo 4 meses, después en dosis profilácticas el resto del embarazo. Mantener el tratamiento 6-18 semanas posparto.
- Paciente con herencia de tromboembolia previa:
 - Sin trombofilia asociada: no requieren tratamiento anteparto pero sí posparto (donde hay máximo riesgo).
 - Con trombofilia: tratamiento profiláctico toda la gestación y tratamiento 4-6 semanas posparto.
- Paciente con hiperhomocisteinemia:
 - Ácido fólico, vitaminas B12 y B6 antes y durante la gestación (heparina para los casos en que no se consigue normalizar la homocisteinemia).

BILIOGRAFÍA

1. Alfiveric Z. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. *Obstet Gynecol.* 2001 May; 97 (5 Pt 1): 753-9.
2. Brenner B. Thrombophilia and pregnancy complications. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2006; 35 (1-2): 28-35.

Parto y puerperio

TOCURGIA EN EL PARTO PRETÉRMINO

Ainhoa Salegi

La morbilidad en el feto pretérmino se debe a que estos fetos son más susceptibles de presentar presentaciones anómalas durante el parto, hemorragia intracranal y lesiones traumáticas en el parto y anoxia y daño neurológico intraparto. El mejor pronóstico de estos neonatos continúa mejorando debido al amplio uso de corticoides prenatales en mujeres con riesgo de amenaza de parto prematuro, uso de la cesárea, mejorías de reanimación neonatal, uso de surfactante y personal experimentado en cuidados intensivos neonatales.

Nacer cerca de una unidad de cuidados intensivos neonatales con un equipo profesional experimentado en resucitación, es uno de los predictores más importantes de supervivencia neonatal.

Los problemas neonatales relacionados con la prematuridad se concentran fundamentalmente en el grupo de edades entre las 24 semanas y las 32 semanas, cuyos pesos al nacer oscilan entre los 500 gramos y los 1.500 gramos. Es en este grupo de fetos y recién nacidos es donde los cuidados perinatales adquieren mayor trascendencia, ya que excluidas las muertes por anomalías congénitas, la prematuridad representa el 84% de las causas de muerte neonatal.

La causa principal de muerte y de morbilidad neonatal en los prematuros es la hemorragia cerebral y leucomalacia periventricular, sobre todo en los recién nacidos por debajo de los 1.500 gramos. Aunque se ha aumentado la supervivencia, también es cierto que se ha incrementado la incidencia de parálisis cerebrales.

El parto de un prematuro o de un recién nacido es habitualmente debido a indicaciones maternas y fetales, que incluyen la insuficiencia placentaria, amenaza de parto prematuro intratable, corioamnionitis o desprendimiento placentario.

CONDUCCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO

Durante el parto prematuro se han de dar las condiciones más adecuadas de un parto eutóxico. Una vez iniciado el parto, y cuando éste es inevitable, debemos actuar sobre aquellos factores que han sido asociados a una mayor incidencia de hemorragia de matriz germinal o hemorragia intraventricular en el recién nacido prematuro. El trabajo y modo de parto siguen siendo tema de debate. Aquellas situaciones que pueden provocar una deformación del cráneo del prematuro se asocian a incrementos de la presión venosa cerebral.

El parto vaginal, la duración del trabajo de parto de más de 12 horas, independientemente de la vía de finalización del parto y la existencia de trabajo de parto previo a una cesárea, se asocian a una mayor probabilidad de que el prematuro termine presente una hemorragia de matriz germinal o hemorragia intraventricular. Por esta razón, la asistencia al parto pretérmino tiene dos objetivos claros: disminuir el riesgo de hipoxia fetal y en caso de aparición actuar de forma rápida, ya que son más susceptibles que los recién nacidos a término, y segundo, disminuir el riesgo de traumatismo fetal. Con ello pretendemos disminuir la incidencia de daño cerebral reversible o irreversible.

Las lesiones del feto pretérmino durante el parto se pueden producir por la coincidencia de dos factores: la fuerza que se produce por el propio proceso del parto (contracciones, compresión, rotación y tracción) y por la fragilidad del feto ante la aplicación de los instrumentos de tracción (fórceps, ventosa, espátulas). Aunque pueden producir lesiones directas, hay que recordar que su aplicación correcta puede disminuir la incidencia de daños hipóxicos cuando está indicada su utilización.

Es importante realizar una vigilancia fetal estricta intraparto. El prematuro se caracteriza por la ausencia de autorregulación cerebral del riego sanguíneo cerebral y la falta de apoyo perivasculares de los vasos de la matriz germinal, haciéndoles más susceptibles a las consecuencias de la restricción de sangre que ocurre en respuesta a la hipoxia intraparto, sobre todo por debajo de la semana 34.

El diagnóstico de riesgo de pérdida de bienestar fetal es también complicado, ya que a las modificaciones del registro por la prematuridad hay que añadir la dificultad de obtener trazados adecuados y las modificaciones de éstos por la medicación administrada. Estos fetos tienen más tendencia a la acidosis por su capacidad más mermada a la amortiguación de la homeostasis ácido-base. Además, esta acidosis produce mayores secuelas (hemorragia cerebral y muerte neonatal) que en los fetos a término, sobre todo en los muy bajo peso. Ante un trazado cardiotocográfico intranquilizante, nos apoyaremos en otros métodos alternativos de control fetal, como puede ser la toma de sangre fetal de cuero cabelludo. Tenemos que recordar no obstante, que la prematuridad por debajo de las 34 semanas supone una contraindicación para la realización de microtoma fetal. No hay que olvidar que las consecuencias de la hipoxia en el prematuro son más precoces y graves de que en el feto a término, y si las anomalías en el trazado cardiotocográfico no ceden, se deberá terminar el parto por la vía más rápida.

No se conoce cuál es la mejor pauta analgésica o anestésica para la parturienta de un recién nacido de bajo peso. La opción se individualizará para cada caso. Es bien conocido que la administración de anestesia en períodos precoces del trabajo de parto con dosis anestésicas altas, permite que el encajamiento de la cabeza fetal adopte

posiciones anómalas, con más posibilidades de parto instrumental y rotaciones manuales difíciles, prolongando a su vez el parto y alterando el registro cardiotocográfico. La anestesia en el parto prematuro no difiere de la anestesia en el feto a término, siempre teniendo en cuenta la mayor vulnerabilidad de estos fetos al efecto depresor de los analgésicos y anestésicos debido a la inmadurez barrera hematoencefálica, capacidad disminuida de metabolización y excreción de anestésicos. Por lo que el uso de estas medicaciones aumenta la probabilidad de depresión neonatal y necesidad de reanimación. Aún así, hay que tener siempre en cuenta que la depresión neonatal producida por narcóticos puede ser reversible durante la reanimación neonatal. La hipotensión producida por la epidural es responsable también de patrones cardiotocográficos intranquilizantes. Los objetivos de la analgesia en el parto prematuro es inhibir los esfuerzos del expulsivo inapropiados antes de la dilatación cervical completa, evitar un parto precipitado que puede producir una descompresión precipitada de la cabeza fetal y aumentar el riesgo de hemorragia intracranial y relajar la pelvis lo suficiente para facilitar el parto controlado y la expulsión de la cabeza, sobre todo en las nalgas. Por lo que actualmente la recomendación es la anestesia epidural lumbar continua.

Las últimas recomendaciones están a favor del parto con las membranas íntegras y realizar amniorexis cuando exista una indicación clara. Se recomienda no romper la bolsa amniótica debido al menor trauma durante el trabajo del parto para el feto, aunque este dato no se haya confirmado en estudios aleatorizados.

Una vez en dilatación completa, hay que evitar un expulsivo prolongado. De forma clásica se ha recomendado la realización de la episiotomía y una ayuda con parto instrumental para disminuir la incidencia de hemorragia intra o periventricular neonatal favorecidas por la compresión de la cabeza fetal durante el expulsivo por la musculatura perineal. No está demostrado que la realización de la episiotomía profiláctica prevenga o disminuya la morbilidad perinatal, por la dificultad de randomización de los estudios. Su utilización dependerá de la resistencia del perineo y de la necesidad de apresurar el expulsivo. No obstante, sería adecuado en los muy pretérmino debido a la dificultad que pueden presentar a la flexión de la cabeza fetal.

El pinzamiento tardío del cordón es una medida controvertida, por lo que se recomienda decidir en función de la necesidad de reanimación. La principal ventaja es el aumento de volemia en estos RN, pero también pueden provocar complicaciones sobre todo en presencia de CIR y preeclampsia.

La cesárea electiva versus el abordaje expectante para el parto de un bebé pequeño

La modalidad óptima de vía de parto de mujeres que se consideran en trabajo de parto y que tienen alto riesgo de alumbrar un bebé pequeño es polémica. Las afirmaciones de que la cesárea electiva disminuye los riesgos de muerte fetal o neonatal y la morbilidad crónica, han encontrado posturas opuestas que sostienen que tal política conduce al parto prematuro iatrogénico con el riesgo adicional de morbilidad materna grave.

Esta revisión estudia el parto inminente del bebé pequeño e inmaduro. Estos bebés pueden ser pequeños porque son prematuros (<37 semanas) o por retardo de crecimiento, o ambos. Están en riesgo de asfixia y traumatismo (incluida la hemorragia intraventricular) durante el parto, y de complicaciones relacionadas con la inmadurez como el síndrome de dificultad respiratoria y la enterocolitis necrotizante después del parto.

Los bebés que se presentan en posición pelviana tienen riesgo adicional de asfixia por la posibilidad de procedencia de cordón o porque la cabeza quede atrapada en el útero durante el parto. Aún a término, existe una tensión entre el aumento de la morbilidad materna y la disminución de la morbilidad neonatal a corto plazo, que se atribuyen a la cesárea electiva.

En la cesárea electiva es posible que se deba realizar una incisión clásica, que es una incisión vertical a través del músculo de la cara anterior del útero, porque la ausencia de formación del segmento inferior imposibilita la realización de una incisión segmentaria transversa. En las incisiones verticales, las madres padecen más complicaciones, incluida la mayor pérdida de sangre, y la posibilidad de que la pared uterina no cicatrice correctamente, lo que determina que los futuros partos sean también por cesárea. Las madres, en conjunto, presentan un riesgo de mayor morbilidad, que incluye infección puerperal (fiebre, endometritis, septicemia puerperal), trombosis y embolia pulmonar, pérdida excesiva de sangre, dolor abdominal y en la herida, dehiscencia de sutura, y el riesgo de esterilidad a largo plazo.

El abordaje expectante implica que el trabajo de parto normal continúe con la posibilidad de recurrir a la cesárea si urgen indicaciones clínicas claras como sufrimiento fetal o procedencia de cordón. Las ventajas potenciales incluyen la reducción del riesgo de síndrome de dificultad respiratoria (por el estrés del trabajo de parto, la administración de esteroides a la madre o el aumento en la madurez), la versión espontánea de presentación pelviana (de nalgas) acefálica y a morbilidad materna reducida.

En la revisión de la Cochrane de Grant y Glazener de 2005, se incluyen 6 estudios que involucran a 122 mujeres. Tres estaban restringidos a presentaciones cefálicas y los otros a presentaciones pelvianas. Tres ensayos describieron métodos adecuados de asignación aleatoria, aunque uno de ellos utilizó el consentimiento posterior a la asignación al azar. El resto indicó que se habían asignado al azar sin describir el método de asignación. Los análisis se basaron en todas las mujeres asignadas al azar, sin registrarse retiradas después del ingreso al ensayo, con excepción del seguimiento a más largo plazo. En las políticas comparadas no es posible el cegamiento, y esto se debe de tener en cuenta cuando se examinan los datos. Otro déficit de calidad metodológica es que todos los ensayos tienen pequeños tamaños de muestra.

Las variables de resultado que fueron estadísticamente significativas en la revisión fueron las siguientes: los recién nacidos en el grupo de cesárea electiva tenían mayor probabilidad de tener un pH de cordón bajo con una OR 10,82 (IC95% 1,60 a 73,24), pero una menor mortalidad fetal o neonatal después del ingreso al ensayo OR 0,25 (IC95% 0,07 a 0,94) pero a expensas de una tasa mayor de complicaciones maternas graves postparto OR 6,44 (IC95% 1,48 a 27,98) entre las cuales la fiebre puerperal materna OR 3,72 (IC95% 1,16 a 11,89). El resto de las variables a estudio, como la incidencia de pro-

cidencia de cordón, atrapamiento de la cabeza, baja puntuación de apgar a los 5 minutos, necesidad de intubación poco después del nacimiento, ingreso en la unidad de cuidados especiales para recién nacidos, necesidad de ventilación mecánica, convulsiones neonatales, infección neonatal, síndrome de dificultad respiratoria, ictericia neonatal, patología intracraneal, otros traumatismos del parto, estancia neonatal por más de 10 días, seguimiento de anomalías en la niñez, mortalidad del recién nacido normalmente formado, hemorragia postparto, infección de la herida materna, otra infección materna, estancia materna por más de 10 días, lactancia materna, no fueron estadísticamente significativos. Se ha sugerido que el trabajo de parto puede brindar alguna protección contra el síndrome de dificultad respiratoria neonatal.

Las conclusiones para la práctica que se pueden extraer de esta revisión están muy limitadas por el número pequeño de mujeres incluidas en los ensayos de cesárea electiva para el bebé pequeño. La revisión indica que con una política de cesárea electiva, alrededor de uno en seis bebés elegibles nacerá por vía vaginal; por el contrario, en la política de parto vaginal programado, alrededor de uno en seis nacerá vía cesárea. Se han identificado complicaciones graves tanto para el recién nacido (en particular, pero no exclusivamente, asociadas con el parto vaginal en podálica) como para la madre asociadas particularmente con la cesárea) pero los números son escasos como para permitir estimaciones de estos eventos lo suficientemente precisas como para realmente ser útiles desde el punto de vista clínico. Todos los ensayos cerraron el reclutamiento más precozmente debido a problemas en la inclusión de mujeres.

En resumen, la política de cesárea electiva se asocia con una mayor morbilidad materna y a veces puede derivar en un parto temprano innecesario de un bebé pequeño, en un embarazo en el cual de otro modo se hubiera detenido el trabajo de parto prematuro. Sin embargo, la política de cesárea electiva puede estar asociada con beneficios importantes para algunos recién nacidos. Pero el tamaño de cualquier efecto beneficioso no está claro, de manera que no es posible expresar con confianza si superan los riesgos maternos.

Hay que tener en cuenta que el objetivo de la obstetricia es obtener recién nacidos no sólo vivos, sino con una funcionalidad y capacidad neurológica lo más intacta posible. Esto constituye el principal factor limitante en la decisión de finalizar un parto de forma instrumental o mediante cesárea.

En la obstetricia actual, debido a la poca experiencia en el parto de nalgas y a la publicación de trabajos donde se reporta un aumento de la morbimortalidad en estos partos, no parece despropósito el nacimiento de estos fetos mediante cesárea. No obstante, en este tipo de partos, la cesárea no evita el traumatismo de estos fetos ya que el segmento uterino inferior grueso puede atrapar la cabeza fetal de forma tan peligrosa como en un parto vaginal.

PARTO ESPONTÁNEO FREnte A LA AYUDA INSTRUMENTAL VAGINAL

Aunque se ha recomendado la aplicación profiláctica del fórceps durante el expulsivo del parto pretérmino para evitar el traumatismo de la cabeza fetal, actualmente se encuentran más argumentos a favor del parto espontáneo. No hay evidencia de que el uso del

fórceps profiláctico sea beneficioso. Por lo tanto, las indicaciones de la ayuda instrumental vaginal en los partos pretérmino son las mismas que para los de término.

En este contexto, la elección del instrumento depende del operador, siendo preferible utilizar el instrumento con el que se tenga mayor experiencia y menos lesión cause al feto.

Ventosa

En general no se acepta su uso en prematuros ya que la mala osificación de estos fetos puede aumentar las complicaciones. No obstante, hay trabajos publicados en los fetos de >32 semanas o >1.500g en los que no se aprecia un aumento de las complicaciones. Las cazoletas de silicona actuales, tienen la ventaja de obtener una presión negativa mucho antes que las clásicas metálicas, a pesar de tener un mayor porcentaje de fracasos en variedades occipito-posteriores y transversal. Las cazoletas de silicona (las KIWI) causan menos lesiones en el cráneo fetal, pero no disminuyen la incidencia de hemorragia intracranial. El fracaso de la ventosa y la terminación mediante fórceps está asociado a un aumento del daño fetal y del tracto genital femenino, por esta razón una extracción fallida con ventosa no debería seguirse con el fórceps salvo que la cabeza esté visible en introito. Su uso de forma juiciosa la hace un instrumento seguro, recomendándose el fórceps o espátulas en vez de la ventosa por debajo de las 34 semanas o menos de 1.500 g.

Fórceps

Se ha visto que el mayor riesgo del fórceps ocurre con partos asistidos en planos altos y con grados de rotación amplia. Los fórceps realizados para el desprendimiento representan escasos riesgos para la madre y el feto. Los partos con fórceps efectuados de forma apropiada por médicos entrenados, pueden evitar la morbilidad materna asociada a la cesárea. Existen suficientes datos en la literatura para afirmar que la realización del fórceps de desprendimiento o bajos son seguros para la madre y el feto sin diferencias con el parto espontáneo.

Espátulas

La gran diferencia con respecto al fórceps es que con las espátulas no se hace presa en la cabeza fetal, sino que se actúa como calzador del talón en el zapato, permitiendo la rotación espontánea dentro de las cucharas, por quedar libre la presentación facilitando el desplazamiento de la presentación como un tobogán y el desprendimiento de ésta por deflexión en el expulsivo. Debido a su mecanismo de acción muchos obstetras lo consideran un instrumento ideal para los pretérmino, ya que empujan la cabeza al exterior ejerciendo una presión en la cara, con lo cual es obvia la reducción de los traumatismos craneales. No es efectiva sin embargo en posiciones occipito-posteriores, transversal y asincíticas ya que no es un instrumento rotador. Si existe un estancamiento de la presentación, quizás sea más adecuado el fórceps ya que hace una presa mucho más eficaz que la espátula.

BIBLIOGRAFÍA

1. J Cleary-Goldman, JN Robinson. Intrapartum management of the low birthweight fetus. UpToDate Vol.12 No.3 2004.
2. Grant A, Glazener CM. Elective caesarean section versus expectant management for delivery of the small baby. Cochrane Database Sys Rev 2005.
3. Golddenberg RL. The management of preterm labor. Obstet Gynecol 2002; 100:1020-37.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2001. The use of electronic fetal monitoring. Evidence based clinical guideline number 8.
5. Gary F, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC. Parto con forceps y extracción con vacuum. Williams Obstetricia 21 edición 2002:419-439.
6. Gil-Vernet E. Espátulas de Thierry: estudio comparativo del fórceps, vacuum y espártulas. Prog Obstet Ginecol 1974;17: 491-507.

II. GINECOLOGÍA GENERAL

ACTINOMICOSIS PELVIANA: REVISIÓN Y PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Amaia Oyarzabal

La infección por actinomycetes ha sido llamada “la gran imitadora”. En la práctica clínica, es una infección crónica supurativa causado por bacterias gram+, anaerobias con filamentos ramificados (micelios) y sensibles a la penicilina. Es un saprofita común en la orofaringe y tracto gastrointestinal. En circunstancias normales es incapaz de atravesar barreras anatómicas intactas. Las infecciones oportunistas ocurren cuando se rompen las barreras mucosas, occasionando la formación de abscesos, fistulas o masas.

Hay varios tipos de *actinomyces*:

- *A. Israelii* (50%)
- *A. Naeslundii*
- *A. Eriksonii*
- *Arachnia propionica*

El patógeno más frecuente es el *actinomyces israelii*. Son anaerobios estrictos y esto determina su patogénesis. Cuando la enfermedad ocurre es en función de una asociación sinérgica entre microorganismos anaerobios del grupo *actinomyces* y otras bacterias. La mayoría son infecciones mixtas o polimicrobianas.

Esta rara enfermedad granulomatosa crónica tiene tres formas de presentación: cervico-facial, torácica y abdomino-pélvica.

COMPLICACIONES EN EL TRACTO GENITAL FEMENINO

La actinomicosis es una enfermedad inflamatoria que produce manifestaciones sistémicas, locales o ambas, caracterizada por la tendencia a producir multiplicidad de senos de drenaje. La infección del tracto genital femenino, es una variante rara de la actinomicosis abdominal, diseminada o ascendente. Las principales formas de infección son:

- diseminación directa desde área contigua.
- extensión linfática local desde áreas contiguas (perforación apendicitis...).
- diseminación hematógena durante una infección sistémica.
- infección ascendente asociada a DIU punto de entrada más importante.

El intervalo de tiempo entre la diseminación sistémica inicial y el inicio de la enfermedad puede ser prolongado. El proceso patológico inicial es la formación de abscesos que tienden a profundizar, dando como resultado tractos tortuosos compuestos por tejido conectivo fibroso denso y tejido de granulación, rodeado en los márgenes por infiltrado inflamatorio crónico. En las lesiones pueden observarse colonias agregadas del microorganismo, los **gránulos de sulfuro**, muy característico del *actinomyces*, aunque no patognomónico (también aparecen con la nocardia asteroides, y estos dos microorganismos se diferencian por tinciones histoquímicas).

ASOCIACIÓN DIU Y ACTINOMICOSIS

La asociación entre *actinomyces* y DIU se basa en dos tipos de observaciones:

- 1º) la *actinomyces* se encuentra en el papanicolau de mujeres generalmente asintomáticas usuarias de DIU.
- 2º) Según algunos estudios la actinomicosis pélvica invasiva se produce casi exclusivamente en mujeres con DIU.

Hay varios estudios que asocian el uso prolongado de DIU con la mayor predisposición de presentar infección por *actinomyces*. Entre ellos se pueden citar:

- Pettit y cols.: estudio casos-control.

Estudiaron 80.000 frotis en los cuales encontraron 107 frotis con *actinomyces*: 104 en portadoras de DIU y 3 en no portadoras.

- Valicenti y cols. Estudiaron a 69.925 mujeres, en las cuales detectaron que el 1,6% de portadoras de DIU, presentaban un frotis positivo para *actinomyces*.

Ambos estudios concluyen que el uso prolongado de DIU parece predisponer a una mayor incidencia de infección. En aquellas pacientes que se les quitó el DIU y no se volvió a colocar, los frotis se negativizaron.

La presencia de un cuerpo extraño dentro de la cavidad uterina, parece seleccionar, con tiempo, la colonización bacteriana. La presencia de *actinomyces* en un frotis con tinción de *papanicolaou* es un fenómeno observado casi exclusivamente en mujeres portadoras de DIU. No existe un tipo específico de DIU que predisponga al crecimiento del

actinomyces. El único factor común entre las mujeres con DIU con infección por *actinomyces* es la duración de uso. Casi el 85% lo han llevado 3 o más años. La frecuencia de colonización aumenta de forma exponencial al tiempo de uso del DIU.

Lo que actualmente se sabe es que con el uso del DIU la infección de la cavidad endometrial es un fenómeno común. A medida que se modifican las características biofísicas del DIU, el endometrio permite la persistencia bacteriana dentro de la cavidad endometrial, en forma de una infección polimicrobiana crónica: es lo que se conoce por endometritis anaeróbica crónica. Esta infección es capaz de estar presente durante largo periodo de tiempo antes de producir clínica. Aunque la mayoría de las pacientes con citología positiva, no llegan a desarrollar la enfermedad, hay un pequeño porcentaje donde finalmente la actimonicosis se manifiesta clínicamente. Ello sugiere que el *actinomyces* no es por si mismo un microorganismo invasivo, sino que necesita de un método que facilite el acceso a los tejidos como el trauma o enfermedad inflamatoria pélvica.

CUADRO CLÍNICO DE LA ACTINOMICOSIS

El reconocimiento clínico de la enfermedad tiene diferentes formas. La mayoría comienza con clínica escasa, *Burnhill* lo describió como síndrome de endometritis progresiva: leucorrea intermenstrual, con olor fétido, metrorragia, hinchazón premenstrual, menorragia, dispareunia... Cuando la clínica se hace más manifiesta, el patrón característico de la enfermedad es el “complejo tubo-ovárico unilateral” (se ha postulado que es la manifestación extendida de la endometritis anaeróbica). La mayoría de estas mujeres desarrollan un absceso unilateral asociado al uso del DIU o poco después de su extracción. El diagnóstico suele ser histológico y suele haber falta de bilateralidad de la enfermedad, a diferencia de las enfermedades de transmisión sexual como la gonorrea o la clamidía.

En resumen, el **cuadro clínico** suele manifestarse como fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal y alteraciones menstruales. La siguiente etapa representa el absceso tubo-ovárico unilateral o más raramente bilateral. El diagnóstico suele ser tardío. En general la enfermedad compromete los uréteres, produciendo hidrouréter o hidronefrosis. Es común también que se vea comprometido el recto. La extensión a la pared abdominal puede llevar al desarrollo de trayectos fistulosos y la invasión de intestino delgado o grueso puede provocar una obstrucción intestinal.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ACTINOMICOSIS

El diagnóstico de la actinomicosis se debe plantear en la forma menos invasiva. Pero para ello se debe pensar en la actinomicosis, cosa que muchas veces resulta difícil ante cuadros clínicos que se confunden con procesos tumorales, fibrosis retroperitoneales...

El paso más importante para un resultado microbiológico óptimo es evitar cualquier terapia antimicrobiana antes de obtener las muestras. Los agentes de actinomicosis son extremadamente sensibles a gran variedad de drogas.

La aspiración o biopsias con aguja fina o guiadas por técnicas de imagen son las más usadas para obtener material para el diagnóstico. El método de diagnóstico más conve-

niente es la demostración de gránulos de sulfuro en el pus o en secciones histológicas de una muestra quirúrgica.

Para el estudio de los abscesos abdominales y pélvicos el TAC se considera la técnica de elección, donde se observan masas sólidas, infiltrantes, con áreas de baja densidad en el interior. Aunque estos hallazgos son inespecíficos, nos permiten la localización precisa de los abscesos para así facilitarnos el uso, con fines diagnósticos o terapéuticos, de las técnicas de punción.

El TRATAMIENTO se basa en **terapia antibiótica**. El germen es sensible a la penicilina, ampicilina, tetraciclinas... El tratamiento recomendado es la **penicilina durante 6-12 meses**, al que se le puede asociar **metronidazol** para tratar la infección anaerobia asociada. Hay quien recomienda tratamiento corto, 6 meses, si quirúrgicamente se ha drenado completamente.

El tratamiento antibiótico, más que un coadyuvante al tratamiento quirúrgico, es un pre-requisito necesario. Si es necesaria la cirugía, es recomendable el tratamiento previo a la intervención con penicilina. El grado de la enfermedad determinará la dosis y el periodo de administración.

Tratamiento recomendado:

- Penicilina iv. 2,5 millones/6h. durante 6 semanas.
- Luego pasar a penicilina oral 1g/12h hasta completar el año de tratamiento.
- Asociar inicialmente metronidazol 500mg/8h. durante 2 semanas.

El diagnóstico de la actinomicosis es por lo tanto dificultoso. En una revisión se indica que sólo el 17% de las actinomicosis pélvicas se diagnostican preoperatoriamente.

MANEJO DEL DIU EN PACIENTES CON ENDOMETRITIS ANAERÓBICA CRÓNICA

La terapia para la enfermedad localizada asociada al DIU requiere alto grado de individualización:

← Paciente asintomática, con exploración pélvica y citología normal: se puede retirar el DIU sin cobertura antibiótica. Hay alguna revisión donde tampoco ven justificada la retirada del DIU ante un cultivo positivo en ausencia de infección pélvica.

Cuando la citología muestra evidencia de EAC y cumple algunos de estos criterios:

- DIU durante más de 5 meses consecutivos
- DIU colocado durante más de 3 años pero no síndrome de Burnhill
- VSG elevada
- Evidencia de masa

Tratamiento antibiótico 1h. antes de retirar el DIU y continuar con tratamiento 2-3 días más (F: doxiciclina o amoxicilina).

Si hay síntomas del Síndrome de Burnhill, VSG elevada y examen pélvico anormal: sospechar la existencia de complejo tubo-ovárico unilateral y comenzar con terapia agresiva con antibiótico. Si no responde, ayudar con cirugía lo más conservadora posible.

CASOS CLÍNICOS HALLADOS EN LA LITERATURA

En una búsqueda en el Medline se han encontrado 15 casos publicados de actinomicosis, de los cuales 13 eran asociados al uso del DIU, otro en una mujer con lupus eritematoso sistémico en tratamiento inmunosupresor y el último debutó como una fibrosis retroperitoneal en mujer no portadora de DIU.

La mayoría de los casos se dan en mujeres portadoras de DIU de larga evolución, de edad media, entre 35-55 años y que debutan con febrícula, dolor abdominal y adelgazamiento de varios meses de evolución. En el estudio con técnicas de imagen, se observaban masas pélvicas que englobaban vejiga, colon, uréteres... En la mayoría de los casos el diagnóstico se hizo una vez intervenido a la paciente. En los casos donde el diagnóstico se hizo previo a la cirugía, se inició tratamiento antibiótico y la cirugía se usó de rescate para los casos con mala respuesta. Todos los artículos hablan de una resolución completa del cuadro a 1-2 años del diagnóstico de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

En mujeres portadoras de DIU, o a las que se les ha retirado recientemente, que consultan por dolor abdominal, sangrado vaginal recurrente o masas anexiales, se debe pensar en la posibilidad de la infección por *actinomycetes*.

CASO CLÍNICO

Paciente de 53 años (AP: sin interés salvo abscesos perianales de repetición; G2P2 y menopausia en enero de 2004), portadora de DIU durante 21 años que tras la retirada del DIU en mayo de 2004, acude el 10/6/04 a la consulta con informe ecográfico de: *tumoración ovárica izda. de 6x5cm. con varias zonas anecogénicas separadas por tabiques finos y una zona central densa, ¿mucinoso?*. Se le solicita marcadores tumorales, que son negativos, y una nueva ecografía que se realiza el 21/6/04 hallando: *ovario izdo. normal y pegado al mismo imagen de 4x2,6cm. tabicada, econegativa y flujos no sospechosos que impresiona de hidrosalpinx*

La paciente se encuentra asintomática por lo que se solicita nuevo control ecofrágico en 5 meses: 26/11/04: *en borde izdo uterino, imagen sólida de 5x4,5cm., moderadamente vascularizada y flujos no sospechosos que impresiona de mioma subseroso. Debajo del mismo, imagen econegativa de 4x2,8cm. tabicada que impresiona de cistoadenoma (menos probable quiste funcional)*. A la exploración, se observa un Douglas ocupado por masa fija. Se le cita al mes para decidir actitud terapéutica.

En esta espera, la paciente acude a urgencias generales el 13/12/04 por edema en extremidad inferior izquierda, fiebre de 38 °C y clínica de infección urinaria. La mujer dice

llover unos 20 días con edema en pierna izda. y haber sido tratada con ibuprofeno y heparina subcutánea por su médico de cabecera sin notar mejoría. También presentó 15 días antes una ITU que fue tratada con fosfomicina. Con el diagnóstico de trombosis venosa profunda y pielonefritis, la paciente es ingresada para estudio en Medicina Interna iniciándose tratamiento con *Tazocel* (piperacilina tazobactan) y *Clexane*:

- Analítica: *Hb.10,4. Leucos:15.600 con desviación izda.*
- Doppler EE: *vena poplítea izda. con signos de trombosis.*
- Hemocultivo y urocultivo: *negativos.*
- TAC abdomino-pélvico: *conglomerado adenopático en hemipelvis izda. sospechoso de naturaleza tumoral con ureterohidronefrosis izda. asociada y trombosis de la vena femoral del mismo lado.*
- Ecografía abdominal: *ureterohidronefrosis renal izda. Adosado al útero, en el área de los anejos, 2 pequeñas. imágenes quísticas, en relación con pequeñas lesiones quísticas en ovario.*

Tras este estudio el día 23/12/04, la paciente es derivada al servicio de ginecología donde se instaura tratamiento con cefotaxima y se solicita una eco ginecológica para completar el estudio: *anejo izdo: en el lado izdo, tumoración sólida de 6,3x5,4cm. heterogénea moderadamente vascularizada con algún flujo de baja resistencia sospechoso. Compatible con tumor de origen intersticial aunque no se puede descartar tumor sólido de ovario.*

Con todo esto se decide intervención quirúrgica, donde se halla: el útero adherido fuertemente en su parte posterior e izda. al anejo izdo. y pared pélvica izda. El anejo izdo, presentaba una anexitis crónica de aproximadamente 5x5 cm.adherido fuertemente a pared pélvica izda., sigma y cara post uterina del lado izdo. Se realiza anexectomía bilateral. A la altura de la salida de art. iliaca común izda., toda la pared pélvica izda y hasta la salida de art. iliaca externa, se observa gran masa fija y dura que se biopsia.

- Informe de AP: - *Anejo izdo: salpingoofritis abscesificada con presencia de drusas basófilas compatible con actinomycetes.*
 - *Biopsia masa retroperitoneal: tejido conectivo adiposo con inflamación crónica inespecífica.*

Durante el postoperatorio se instaura tratamiento con ceftriaxona 2 g iv/24h y clexane 90 mg/24h. La paciente presenta un postoperatorio con evolución favorable, manteniéndose en todo momento apirética. Es dada de alta con controles en el servicio de Infecciosas y Urología.

- Tratamiento al alta: - Ceftriaxona 2 g iv/24h.
 - Clexane 90 mg sc/24h.
 - Juicio clínico: Actinomicosis pelviana.
- Trombosis femoral profunda por compresión extrínseca.
- Hidroureteronefrosis izda. 2^a.

- Último control: Servicio de Urología el 17/1/05: asintomática. En tto. con ceftriaxona iv y piperacilina-tazobactan (tazocel).

BIBLIOGRAFÍA

1. Actinomyces israelii. en Enfermedades infecciosas en Obstetricia y Ginecología. Capítulo 30 Pág. 252-255.
2. Complicaciones infecciosas asociadas con los dispositivos intrauterinos anticonceptivos. Enfermedades infecciosas en Obstetricia y Ginecología. Capítulo 71 Pág. 555-568.
3. Enfermedades producidas por Actinomyces y Nocardia. J. Mensa Pueyo. Medicina Interna tomo II, Farreras, Rozman. Pág: 2355-2357.
4. Revisión de infecciones pelvianas por actinomyces: presentación de un caso clínico. Dr. Julia Alegria, P.Paz Gonzalez, Marcela Galleguillos. Revisión chilena de radiología, v.9 n.4, Santiago 2003.
5. Actinomyces naeslundii as an agent of pelvic actinomycosis in the presence of an intrauterine device. William Bonnez, Gari Lattimer. Journal of clinical microbiology, Feb 1985, p 273-275.
6. Pelvic actinomycosis. A review and preliminary look at prevalence. Lippes, Jack. Am J Obstet Gynecol, vol 180(2), February 1999; 265-269.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA

Ainhoa Becerro

Se denomina enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) a un síndrome no relacionado con el embarazo o la cirugía, que comprende un conjunto de alteraciones inflamatorias de trato genital femenino en las que se incluye una o varias de las siguientes: endometritis, salpingitis, abscesos tubo-ováricos y peritonitis pelviana. Estas alteraciones se producen por el ascenso de microorganismos desde el cérvix hacia el endometrio, las trompas de falopio y las estructuras pélvicas contiguas. Microorganismos responsables de enfermedades de transmisión sexual (ETS) tales como *N. gonorrhoeae* y *Clamydia trachomatis*, están implicados en la mayoría de los casos. Sin embargo, microorganismos que forman parte de la flora vaginal normal, como *G. vaginalis*, *H. influenzae*, bacilos Gram negativos entéricos, microorganismos anaerobios, *S. agalactiae* y otros, pueden producir EIP.

Su incidencia y prevalencia es difícil de precisar por no ser una enfermedad de declaración obligatoria y los métodos diagnósticos poco precisos. Además, una importante proporción de casos no se diagnostica o se presenta de manera subclínica. Según los datos de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS), basándose en altas hospitalarias a partir de las formas más severas de la enfermedad, se observa una tendencia decreciente en los últimos años. La mortalidad es también muy baja (1/10.000 casos, asociada a la ruptura de abscesos tubo-ovárico).

Factores de Riesgo

- Edad inferior a 25 años.
- Múltiples compañeros sexuales. RR:4.
- Enfermedades de transmisión sexual (ETS).
- No utilización de métodos de barrera.
- Historia previa de EIP. RR:2.

Factores de riesgo descritos de los que no hay evidencia científica:

- Estatus socioeconómico bajo.
- Bajo nivel cultural.
- Raza afroamericana.
- Estado civil (solteras).
- Vivir en medio urbano.
- Coitos frecuentes.
- Coitos durante la gestación.
- Duchas vaginales.
- Tabaco.
- Drogas vía por parenteral.
- Dispositivo intrauterino (DIU).

Consideraciones: tipo de DIU que ya no se utiliza y estudios con grupo control usuarias de anticoncepción hormonal que sobreestima el riesgo. Se considera que el riesgo aumenta más en relación con la manipulación e inserción (3 meses posteriores) que con el DIU mismo. Por lo tanto, en mujeres sin factores de riesgo de EIP no se considera que aumente el riesgo.

No está clara la relación del DIU con el *Actinomyces israeli*.

No hay evidencia suficiente para recomendar la profilaxis antibiótica previa o coincidente con la inserción.

Reducen el riesgo:

- Usuarias de métodos de barrera.
- Usuarias de anticoncepción hormonal (asumiendo que tienen relaciones sexuales estables y conductas de menos riesgo): acción de los progestágenos sobre el moco cervical, disminución del sangrado y duración menstrual y disminución de la receptividad endometrial.

MICROBIOLOGÍA

Los gérmenes más frecuentemente encontrados son:

- *Chlamydia trachomatis* (11 a 42% de casos).
- *Neisseria gonorrhoeae*.
- Flora vaginal.

Se ha aislado especies aerobias (*Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*), aerobias facultativas (*Escherichia coli*, *Streptococcus species*,

Staphylococcus) y anaerobias (*Prevotella species*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, *Mobiluncus species*) sin que se haya establecido claramente su papel. Parece que producen un cambio cualitativo y cuantitativo que altera la flora habitual y las barreras defensivas permitiendo el ascenso de gérmenes al tracto genital superior.

Las bacterias endógenas se encuentran en casos de EIP más graves, en recurrencias, portadoras de DIU y mujeres mayores.

En los abscesos tubo-ováricos son típicamente polimicrobianos con presencia de facultativos aerobios y anaerobios a medida que progresla la enfermedad.

Sin embargo no se encontrará ninguno de estos gérmenes hasta en un 25-50% de los casos de EIP, a pesar de realizar cultivos adecuados.

FORMAS CLÍNICAS

Oscilan desde formas asintomáticas a pelviperitonitis graves con compromiso vital. La forma clínica más frecuente es el dolor pélvico con escasa afectación del estado general.

El dolor pélvico se presenta en un tercio de los casos, generalmente en hemiabdomen inferior y bilateral, de instauración subaguda, persistente y poco intenso. En los casos asociados a ETS, el cuadro aparece más frecuentemente al final de la regla o en la semana posterior.

La *Chlamidia trachomatis* suele ser más indolente clínicamente y menos florida que la gonocócica, pero con mayor lesión residual.

Sangrado irregular en un tercio de pacientes; leucorrea, dispareunia y fiebre en el 50% de los casos. Menos frecuentemente náuseas, vómitos o clínica de uretritis o proctitis.

Dolor en el cuadrante superior derecho en 10% reflejando una perihepatitis o Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis.

Estadificación clínica. Clasificación de Monif

Estadio I: salpingitis aguda sin pelviperitonitis. Infección leve, muy prevalente, difícil de diagnosticar.

Estadio II: salpingitis aguda con pelviperitonitis.

Estadio III: salpingitis con formación de abscesos tubo-ováricos. La trompa ocluida por moco y pus en la fase aguda (piosalpinx) y fase crónica (hidrosalpinx). La infección puede progresar afectando al complejo tubo-ovárico y si no es tratada adecuadamente a la formación de abscesos tubo-ováricos.

Estadio IV: rotura de abscesos tubo-ováricos. Es un cuadro muy grave, con una peritonitis generalizada y de mal pronóstico si no se diagnostica precozmente.

Cuadros atípicos

EIP silente: muy prevalente y pueden producir lesiones permanentes (más de la mitad de mujeres con signos de lesiones postinfecciosas no han tenido una EIP clínica). Se asocia especialmente a la Chlamydia. Según otros estudios, esta forma clínica es más frecuente en usuarias de anticoncepción hormonal.

Perihepatitis o Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis: dolor agudo en hipocondrio derecho asociado a salpingitis. Generalmente es precedido de los signos de infección genital aunque también está descrito sin que estén presentes. El diagnóstico diferencial se hace con colecistitis aguda y pleuritis. Clínicamente se producen adherencias en cuerda de violín entre la superficie hepática y pared abdominal más o menos generalizada. Se asocia también con la Chlamidia. El mecanismo de diseminación hasta la superficie hepática puede ser por contigüidad, vía linfática o hematólica.

Exploración Física

Dolor a la movilización cervical y presión de Douglas. Palpación de anejos dolorosa, y pueden estar engrosados, fijos y con tumoraciones irregulares fijas y dolorosas en caso de abscesos. Defensa abdominal, con distensión y +/- signo de Blumberg.

Leucocitos $>10.000/\text{mm}^3$ con aumento de la VSG y proteína C (esta última relacionada con el grado de severidad).

Ecografía transvaginal

Sirve en el diagnóstico diferencial de la masa pélvica.

En la EIP leve suele ser normal. En otros casos se observan engrosamientos anexiales, dilataciones tubáricas, exudado peritoneal y abscesos pélvicos.

Laparoscopia

Se considera el "gold standard" por permitir el diagnóstico además de poder realizar cultivos, biopsias, examinar el resto de la cavidad abdominal y realizar tratamiento perlaparoscópico. Es sin embargo una técnica invasiva, de elevado coste y con falsos negativos. Indicaciones: duda diagnóstica y formas severas en las que se pueda hacer tratamiento endoscópico.

Biopsia endometrial

Endometritis con presencia de células plasmáticas, polimorfonucleares y linfocitos.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Criterios diagnósticos de la EIP

Criterios de Hager (1983)	Criterios de CDC (2002)
<p><u>Criterios mínimos (todos ellos)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolor abdominal con o sin signos de irritación peritoneal. - Dolor a la movilización cervical. - Dolor a la palpación anexial (puede ser unilateral). <p><u>Y, uno o más de los siguientes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$. - Leucocitosis $> 10.500/\text{mm}^3$. - Líquido purulento en culdocentesis (con leucocitos y bacterias). - VSG > 15 (1^a hora). - Masa inflamatoria por palpación y/o ecografía. - Presencia de Neisseria gonorrhoeae y/o Chlamydia trachomatis en endocervix. 	<p><u>Criterios mínimos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolor uterino o cervical. o - Dolor a la movilización cervical. <p><u>Criterios adicionales para aumentar la especificidad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Leucocitosis en frotis en fresco vaginal. - Leucorrea anormal vaginal y/o cervical. - Fiebre $> 38, 3^{\circ}\text{C}$. - Aumento VSG o proteína C reactiva. - Evidencia de laboratorio de Neisseria gonorrhoeae y/o Chlamydia trachomatis en endocervix.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la EIP, tomado de los documentos de consenso SEGO 2004
CDC: Centers for Disease Control and Prevention

Diagnóstico Diferencial

Apendicitis	Dolor funcional
Embarazo ectópico	Cistitis
Torsión anexial	Urolitiasis
Ruptura de teratoma	Proctitis infecciosa
Endometriosis	Diverticulitis
Enfermedad por adherencias pélvicas	Enfermedad de Crohn's
Degeneración miomatosa	Colitis ulcerativa
Adenomiosis uterina	Divertículo de Meckel
Extrusión miomatosa	Síndrome de colon irritable
Cervicitis (herpética)	Serositis lúpica
Ovulación	Crisis hemolítica
Tumor ovárico	Picadura de viuda negra
Intoxicación	Linfadenitis mesentérica
Traumatismo genital	Enfermedad vascular mesentérica

Tratamiento

El tratamiento debe ir encaminado a la erradicación de gérmenes y a la preservación de la fertilidad. El tratamiento antibiótico será, por tanto, empírico, precoz, de amplio espectro teniendo en cuenta la biodisponibilidad, costes y susceptibilidad antimicrobiana.

Criterios de ingreso

- Diagnóstico incierto
- Sospecha de abscesos pélvico
- Imposibilidad de descartar otros cuadros quirúrgicos
- Embarazo
- Paciente adolescente
- Concomitancia con enfermedades graves que impiden el tratamiento ambulatorio
- Seropositividad frente al VIH
- Mala tolerancia o incumplimiento del régimen ambulatorio
- Fracaso del tratamiento oral

Tratamiento hospitalario de la EIP (Nivel evidencia Ib)

CEFOXITINA 2 g IV/6-8h + DOXICICLINA 100 mg/12h IV u oral	CLINDAMICINA 900 mg IV/8h + GENTAMICINA 2mg/kg IV o IM inicialmente + 1,5 mg mg/kg/8h
↓ 24-48 horas tras la mejoría clínica	
DOXICICLINA 100 mg/12h vía oral +/- METRONIDAZOL 400mg/12 h vía oral hasta completar 14 días de tratamiento	CLINDAMICINA 450 mg/6h vía oral (en todos los abscesos tubo ováricos) hasta completar 14 días de tratamiento
Alternativas	
1. OFLOXACINO 400 mg IV/12h o LEVOFLOXACINO 500 mg IV/24h hasta 24-48horas de mejoría clínica +/- METRONIDAZOL 500mg/8h IV, hasta completar 14 días de tratamiento	
2. AMPICILINA/SULBACTAM 3 g IV/6h + DOXICICLINA 100 mg/oral o IV/12 horas, hasta completar 14 días de tratamiento	
3. AZITROMICINA 500 mg/24h IV, 1-2 días, seguido de AZITROMICINA 250 mg/día/ 7 días	

Tabla 2. Tratamiento hospitalario de la EIP. Tomado de los documentos de consenso de la S.E.G.O 2004 y UpToDate.

Tratamiento ambulatorio

La recomendación actual limita el tratamiento ambulatorio a casos leves o estadio I y II. La paciente debe ser valorada en 48-72 horas del inicio del tratamiento. Si no hay mejoría clínica se procederá al ingreso y se valorará la posibilidad de laparoscopia diagnóstica en caso de duda diagnóstica o mala evolución.

Tratamiento ambulatorio (nivel de evidencia Ib)	
REGIMEN A	REGIMEN B
OFLOXACINO 400 mg/12 horas/14 días o LEVOFLOXACINO 500 mg oral/24 horas/14 días +/- METRONIDAZOL 500 mg/12horas/14 días	CEFTRIAXONA 250 mg IM o CEFOXITINA 2 gr IM + 1 gr PROBENECID oral + DOXICICLINA 100 mg oral/12 horas/14 días +/- METRONIDAZOL 500 mg oral/12 horas/14 días

Tabla 3. Tratamiento ambulatorio de EIP. Tomado de los documentos de consenso de la S.E.G.O 2004 y UpToDate.

Se considera fallo del tratamiento médico: persistencia de fiebre y/o leucocitosis, aumento del tamaño del absceso tubo-ovárico y sospecha de ruptura del mismo (30-40%).

Técnicas de tratamiento quirúrgico: colpotomía posterior, drenaje extraperitoneal, drenaje transabdominal, anexectomía unilateral e hysterectomía, con o sin anexectomía.

El tratamiento endoscópico sirve para la liberación de adherencias, drenaje de abscesos, extirpación de la enfermedad, lavados peritoneales y evaluación de las secuelas post-tratamiento.

Secuelas

Las secuelas más frecuentes son la esterilidad, el embarazo ectópico y el dolor crónico pélvico.

Esterilidad

Se define como la incapacidad de una pareja para concebir después de dos años de relaciones sexuales sin protección. Se acepta que la esterilidad tubárica es consecuencia directa de la EIP, pero su incidencia es difícil de precisar ya que para calcularlo hay que excluir cualquier otra causa de esterilidad y ajustarlo por la edad de la mujer.

La destrucción y daño tubárico aumenta con el número, duración e intensidad de cada infección y con el retraso en instaurar el tratamiento adecuado. Según Bernstine et al la incidencia de esterilidad era del 67% en grado III o severa, 45% en grado II y del 21% en grado I. Globalmente, para Sweet et al, 40%.

Embarazo ectópico

La lesión tubárica postinfección es uno de los factores de riesgo más importantes del embarazo ectópico, que aumenta su riesgo 6-10 veces. El 46% de las gestaciones ectópicas operadas se producen en mujeres con antecedentes de EIP. No obstante, cada vez se da mayor importancia a las secuelas producidas por las EIP silentes causadas por la Chlamidia trachomatis. Se calcula que las pacientes con un embarazo ectópico y EIP clínica, el 60% de gestaciones siguientes serán también ectópicas

Dolor pélvico crónico

Dolor que persiste al menos 6 meses en la misma localización y se asocia generalmente a patología orgánica.

No es producida por todas las adherencias, sino por aquellas que limitan/impiden la distensión de un órgano pélvico durante la actividad física, el coito o la ovulación. También se han implicado en su origen terminaciones nerviosas contiguas o reacciones inflamatorias locales.

Medidas Preventivas

1. Conducta sexual adecuada
2. Utilización de métodos anticonceptivos de barrera
3. Consulta rápida ante la sospecha o riesgo de infección
4. Cribado de Chlamydia trachomatis. La prevalencia varía desde 1,7 a 17% según países, poblaciones, etc. Según estudios coste-efectividad, los programas de cribado son efectivos si la prevalencia es $\geq 3\%$. De ser menor, se sobrevalorían las complicaciones y secuelas de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Documentos de consenso de la S.E.G.O 2004. “Enfermedad inflamatoria pélvica”
2. Uptodate (actualización 2005):
 - “Clinical features and diagnosis of pelvic inflammatory disease in adults”.
 - “Pathogenesis of and risk factors for pelvic inflammatory disease in adults”.
 - “Treatment and sequelae of pelvic inflammatory disease in adults”.
 - “Tuboovarian abscess”.

MENORRAGIA

Aitziber Elvira

El sangrado por el tracto genital puede representar un proceso fisiológico (menstruación normal) o significar una manifestación de un proceso patológico. Por hemorragia uterina anormal se designa a los trastornos en la longitud del ciclo, la duración o la intensidad de la menstruación, como la presencia de sangrado entre menstruaciones normales o sin relación con éstas, o antes de la menarquía y después de la menopausia. La hemorragia uterina anormal puede clasificarse, atendiendo a su etiología, en orgánica o funcional (disfuncional). Las menorragias cuentan también con esta doble posibilidad etiológica, siendo las causas funcionales más frecuentes.

Se trata de la alteración ginecológica más frecuente y es la causa más frecuente de anemia en países occidentales. La menorragia es una afección generalmente benigna pero en ocasiones es la única manifestación de una neoplasia. Sin embargo en más del 50% de las ocasiones no se puede realizar un diagnóstico correcto.

En los últimos años se aprecia un creciente interés por el tema debido al mayor conocimiento de la fisiopatología, la aparición de pruebas complementarias y al descubrimiento de diversos fármacos de gran efectividad, el desarrollo de técnicas quirúrgicas poco agresivas y más recientemente, por la introducción de los DIU liberadores de levonorgestrel.

FISIOPATOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

El mecanismo de la menstruación está regulado por factores vasculares, factores lisosomales, factores hemostáticos y se complementa finalmente con la regeneración epitelial.

- Menorragia funcional por anomalías en la síntesis paracrína intrauterina: El endometrio normal es un órgano paracríno extraordinariamente complejo en el que se sintetizan numerosas sustancias como péptidos, lípidos como las prostaglandinas y citoquinas, muchos de ellos insuficientemente conocidos y difícilmente evaluables. Una

de las sustancias mejor conocidas son las prostaglandinas intraendometriales. En pacientes con menorragia se ha documentado un desbalance de la producción intrauterina de diversas prostaglandinas PGE, PGF2 y PGF2. Incluso se ha descrito una correlación entre sus valores en sangre menstrual y la cuantía de la menorragia.

Las PG que se producen en el endometrio se sintetizan en cantidades progresivamente crecientes a medida que avanza el ciclo y se acepta que tienen su función en la vascularización endometrial y en la hemostasia. En general, se admite que el estradiol y prolactina estimulan la producción de PG y que la progesterona la inhibe, por lo que el descenso premenstrual de progesterona hace que el nivel de prostaglandinas se dispare.

Por otro lado, existe otra vía insuficientemente conocida, que es la inadecuada producción de factores de crecimiento intraendometriales como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento tipo insulina (IGF), el factor trasformante beta (TGF), factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF) y de los fibroblastos (FGF) y el factor estimulante de las colonias -I (CSF-I)

- Menorragia funcional por anomalías de la secreción de esteroides ováricos: Entre éstas tenemos las de progesterona y las de estrógenos.

Las hemorragias por deprivación-disrupción de progestágenos, la persistencia del cuerpo lúteo, se traduce en la aparición de descamación retardada e histológicamente se manifiesta por una mezcla de endometrio secretor junto a endometrio proliferativo en el ciclo siguiente. La conducta expectante, el legrado y/o el tratamiento estrogénico inicial es capaz de hemostasiar estos casos.

La hemorragias por deprivación-disrupción de estrógenos cubre todo el espectro de la anovulación y de la hiperplasia endometrial, producida por un secreción de estrógenos sin producción de progesterona. Se produce un endometrio alto, frágil, muy vascularizado que se desmorona fácilmente y sangra excesivamente. En caso de anovulación prolongada el crecimiento endometrial es tan exagerado que se producen distintos grados de hiperplasia endometrial. Ésta la consideraremos causa orgánica ya que se puede diagnosticar con métodos habituales.

- Menorragia funcional por alteración de la coagulación: Puede ocurrir por alteración local o sistémica de la coagulación o del sistema fibrinolítico. La enfermedad de Von Willebrand, déficit de factores X, XI, de vitamina K, alteraciones plaquetarias y I anti-coagulación terapéutica son causa etiológica de menorragia.
- Menorragia orgánica: Se trata de alteraciones como miomas intramurales o submucosos, pólipos endometriales, hiperplasia endometrial, adenomiosis, adenocarcinoma y otros tumores malignos, fistulas arteriovenosas o el DIU.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La evaluación de la pérdida sanguínea se puede realizar por métodos subjetivos, objetivos, ambos poco utilizables en la práctica diaria y por métodos semiobjetivos (tabla de Higman). En ella la paciente rellena al término de cada día la tabla correspondiente para

poder valorar por un sistema de puntos el sangrado menstrual. Cuando se alcanzan más de 100 puntos tiene una sensibilidad del 89% para la existencia de menorragia.

PUNTOS	
1	Por cada tampón ligeramente manchado
5	Por cada tampón moderadamente manchado
10	Por cada tampón completamente empapado
1	Por cada compresa ligeramente coloreada
5	Por cada compresa moderadamente manchada
20	Por cada compresa completamente empapada
1	Por un pequeño coágulo
5	Por un gran coágulo

1. Tabla de Higman

El estudio debería comenzarse en caso de menorragias repetitivas, menorragias anemizantes, existencia de otras alteraciones menstruales asociadas a la menorragia, presencia de factores de riesgo para el adenocarcinoma o antecedentes personales especiales, fracasos de tratamientos previos o de recidivas, así como cuando existen repercusiones psicosociales.

Se debe realizar anamnesis detallada de las características de la alteración menstrual, sintomatología asociada, antecedentes familiares y personales tanto generales como obstétricos y ginecológicos.

La exploración física general debe incluir la inspección de la coloración cutánea, palidez, equimosis o petequias. Debe realizarse una exploración ginecológica con espéculo y tacto vaginal combinado en busca de cualquier anomalía orgánica.

Las determinaciones analíticas deben incluir un hemograma completo incluyendo plaquetas. La disminución de la Hb y del hematocrito pueden confirmar la existencia de una menorragia, pero la ferritina es más fiel. Si es menor de 65 mmol/l tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 85%, con un valor predictivo positivo del 73% y valor predictivo negativo del 95%, aunque sólo está indicado para un estudio exhaustivo de las anemias y no de manera sistemática. Se requieren además descartar la gestación con un test y la valoración, dependiendo de la anamnesis de la función hepática y renal, la función tiroidea y de la hemostasia.

Las otras exploraciones complementarias hay que utilizarlas racionalmente y deducir cuáles son fundamentales y cuánto utilizarlas. Entre ellas destaca la ecografía vaginal. Una ecografía positiva tiene una probabilidad de que exista patología del 93%, mientras que si es negativa la probabilidad es de sólo un 7%. Ante una ecografía que revela un endometrio anormal o una lesión endocavitaria, si la lesión es local, la SEGO recomienda histeroscopia ambulatoria con biopsia de la zona anormal. Si la lesión es difusa y generalizada, se puede realizar una biopsia ambulatoria con la cánula de Corner, antes de la posible histeroscopia; y si el diagnóstico es de pólipos o mioma, se debe plantear el tratamiento quirúrgico histeroscópico o laparotómico según las características. La histerosonografía con perfusión de la cavidad uterina con suero fisiológico y el eco-Doppler permiten

ten una mejor visualización de la patología. Existen publicaciones que relacionan inversamente el índice de pulsatilidad y el sangrado menstrual.

El estudio anatopatológico incluye citología cervico-vaginal y biopsia endometrial, ésta última con una sensibilidad y especificidad respectivamente de 85-90% y 95%. No es necesario realizarla sistemáticamente, pero es importante en caso de edad mayor de 35-40 años, asociación a otras alteraciones menstruales, fracasos terapéuticos, recidivas y factores de riesgo de cáncer de endometrio. Pueden realizarse en consulta mediante una cánula de Corner o dirigida mediante histeroscopia. El legrado endometrial queda relegado a la necesidad de una muestra muy amplia para el diagnóstico, metrorragia abundante con deterioro hemodinámico que obligue a un legrado diagnóstico y terapéutico de urgencia, aunque en estos casos también se puede recurrir a una histeroscopia quirúrgica de urgencia. La histeroscopia constituye sin embargo, una técnica más precisa para la valoración de la cavidad y su patología como pólipos, miomas, hiperplasia y adenocarcinoma, teniendo la posibilidad de biopsias dirigidas. En general, en las paciente perimenopáusicas y a partir de los 35-40 años, hay que realizar sistemáticamente la biopsia endometrial, bien a ciegas, bien por histeroscopia.

Sensibilidad y especificidad de los distintos métodos de valoración endometrial		
	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Aspirado endometrial	60-90%	98%
Legrado convencional	65-90%	100%
Ecografía transvaginal	82%	80%
Histerosonografía	100%	80%
Histeroscopia y biopsia	98%	93-100%

TRATAMIENTO MEDICO NO HORMONAL

Está indicado en aquellas mujeres sin patología orgánica, con ciclos ovulatorios y sin metrorragias ni "spotting" intermenstrual acompañante. Se clasifican en 4 grupos, los AINE, antifibrinolíticos, agentes protectores de la pared vascular y otros. Son tratamientos cortos y no interfieren con la posibilidad de embarazo.

Los AINEs son más efectivos que el placebo y muestran una tendencia de mayor eficacia, aunque no significativa, comparando con el uso de progesterona oral en la fase lútea o etamsylato (protector de la pared vascular). Naproxeno y ácido mefenámico (Coslan®), no muestran diferencias entre ellos en la reducción de la menorragia. El sangrado se reduce en un 20-35% aproximadamente, además tienen un efecto contra la dismenorrea.

Posología:

Ácido mefenámico (Coslan®) 500mg/ 8 horas vía oral durante 3-5 días de la menstruación.

Naproxeno (Naproxyn®) y naproxeno sódico (Antalgín®) 500 mg/12 horas vía oral, durante 3 a 5 días.

Los antifibrinolíticos son fármacos que inhiben el paso de plasminógeno a plasmina, produciendo así la hemostasia. Se muestran más efectivos que los AINE en el tratamiento de las menorragias. Reducen la pérdida menstrual alrededor de un 50%. En los estudios disponibles en la actualidad, este tratamiento no se asocia a un incremento de los efectos colaterales comparados con placebo, AINE, progestágenos orales en fase lútea o etamsylato y destacan los buenos resultados obtenidos utilizadas en pacientes portadoras de DIU, incluso administrados localmente en la cavidad incorporados al DIU aunque no existe demasiada experiencia al respecto. Estudios de Medicina Basada en la Evidencia demuestran que el ácido tranexámico (Amchafibrin®) aunque está relegado a una segunda línea terapéutica es el tratamiento de primera línea más eficaz. Ahora bien, no hay datos disponibles del tipo de ensayos randomizados controlados que recojan la frecuencia de eventos tromboembólicos con el uso de agentes antifibrinolíticos en la menorragia. Estudios de largo seguimiento han demostrado que la tasa de incidencia de trombosis en mujeres tratadas equivale al de mujeres no tratadas.

Posología:

Ácido tranexámico (Amchafibrin® 500) 1 g/6 horas vía oral durante 3-5 días, pudiendo llegar a 22 g de dosis total.

Los agentes protectores de la pared vascular, el etamsylato (Caproamin®), tiene una actuación no bien conocida reforzando la pared vascular y reduciendo el sangrado por una acción antihialuronidasa y antiprostaglandínica, corrigiendo una función plaquetaria anormal. Parece no haber diferencias significativas en cuanto a efectividad comparado con AINEs, pero sí parece ser menos eficaz que el ácido tranexámico, aunque no en la percepción subjetiva de la paciente.

Posología:

Etamsylato (Caproamín®) o asociado con vitamina K (Caprofides hemostático®) 2-4 g/6 horas durante 3-5 días.

TRATAMIENTO HORMONAL

Una vez descartadas las causas orgánicas, el tratamiento hormonal controla eficazmente la menorragia, permite prevenir recurrencia, corregir problemas asociados como la dismenorrea y proporcionar un eficaz método anticonceptivo. Se han propuesto varias pautas, con anticonceptivos orales combinados, con gestágenos y con otros como el danazol y los análogos de GnRH.

Los anticonceptivos orales combinados inducen la atrofia endometrial, menor proliferación del epitelio glandular, y por tanto reduce la cantidad de sangre que se pierde durante la descamación endometrial, protegiendo secundariamente a la paciente de la anemia. La mayoría de los estudios están realizados utilizando preparados de 30-35 mg de etinil estradiol y 0,150 mg de desogestrel. Los preparados con dosis menores de etinilestradiol presenta mayores sangrados intermenstruales en los 3 primeros meses, por lo que no resultaría de primera elección en el tratamiento de la menorragia, aunque no hay estudios específicos de tratamiento con menor dosis.

Sin embargo, en caso de hemorragia aguda es conveniente administrar un combinado con dosis baja de etinil estradiol, dos veces al día, durante 5-7 días. La SEGO recomienda asociar un antiemético. Es necesario valorar los factores de riesgo asociados que presente la mujer como la edad, factores de riesgo cardiovascular o el hábito tabáquico ya que está aumentado el riesgo de tromboembolismo. Si la hemorragia no cesa deberá evaluar otras causas etiológicas. Si por el contrario la hemorragia cede, deberá suspenderse el tratamiento durante una semana de descanso tras la pauta antes establecida, y posteriormente, instaurar una pauta habitual durante al menos 3 meses.

Los gestágenos se utilizan cuando existe estimulación estrogénica prolongada, el cual produce un sangrado errático conforme se disgrega y se descama. El tratamiento con gestágenos en la segunda mitad del ciclo pretende regular el ciclo, y el tratamiento con gestágeno continuo pretende inducir una atrofia endometrial y evitar la proliferación inducida por el estímulo estrogénico, produciendo también anticoncepción. Disponemos de las siguientes posibilidades:

Noretisterona: Es un fármaco eficaz a dosis mayores de las recomendadas habitualmente, pero es a veces mal tolerado por los efectos secundarios que provoca como cefaleas, aumento de peso y tensión mamaria. Se administran 5 mg tres veces al día desde el día 5 del ciclo hasta el día 26 durante tres ciclos.

Progesterona natural micronizada oral: 100mg tres veces al día.

Acetato de medroxiprogesterona: Eficaz cuando se administran 10mg tres veces al día durante 14 días la segunda mitad del ciclo (12-24). MDPA también se comercializa como inyectable a dosis de 150 mg cada tres meses. Produce sangrados irregulares, en algunos casos metrorragia (1-2%) aunque normalmente produce amenorrea.

Los implantes subcutáneos como el Implanon, que libera etonorgestrel durante 3 años, tiene una acción similar al MDPA.

No se ha evaluado todavía la aceptabilidad y eficacia de los gestágenos de acción prolongada como tratamiento de la menorragia, aunque no parecen ser de primera elección debido a los patrones de sangrado irregulares.

Por último disponemos de un DIU que contiene 52 mg de Levonorgestrel en el interior del vástago central, lo que asegura una liberación de 20 mg de gestágeno a la cavidad uterina, durante al menos 5 años. Reduce considerablemente el sangrado menstrual e incluso algunas mujeres presentan amenorrea al cabo del primer año, conservando la función ovulatoria. Se modifica notablemente la morfología del endometrio, mostrando una decidualización masiva y atrofia de las glándulas. Como efectos secundarios presenta cefaleas, dolor pélvico, dolor de espalda, acné, leucorrhea, mastodinia, vaginitis, depresión, quistes ováricos funcionantes. La tasa de embarazos ectópicos es menor que con los demás DIUs. Si el sangrado no cede, deberá buscarse otro tipo de patología orgánica. Es uno de los tratamientos más eficaces, más incluso que la noretisterona o que el ácido tranexámico. Teniendo en cuenta la evidencia actual, es una opción razonable para el tratamiento de la menorragia en las mujeres que deseen evitar la cirugía y parece especialmente apropiado para las mujeres que además deseen anticoncepción.

Existen otros tratamientos como el danazol, que es un derivado de la testosterona que puede inhibir la ovulación, produce hipoestronismo y atrofia endometrial, los análogos de GnRH que se unen al mismo receptor que las GnRH y producen desensibilización produciendo hipoestronismo y atrofia endometrial, y la gestrinona, que es un derivado sintético de la 19-nor-testosterona que produce un efecto antiprogestinaria y antiestrogenica y cierta actividad androgénica y produce atrofia endometrial. Estos tres fármacos son eficaces pero debido a sus efectos secundarios no son adecuados para el tratamiento a largo plazo (no más de 6 meses). Su principal utilidad es el tratamiento temporal mientras se adopta una decisión sobre el tratamiento posterior, o como preparación a la cirugía.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Aquellas menorragias producidas por patología orgánica, pueden ser por pólipos, miomas o adenomiosis.

Los pólipos son fácilmente resecables por histeroscopia, aunque podría realizarse por otras vías como torsión, legrado, pinzas de biopsia...

Los miomas submucosos también pueden resecarse por histeroscopia, siempre que no sean excesivamente grande, y que la afectación del endometrio no sea mayor al 50% de la superficie total. Generalmente son susceptibles de resección el tipo I a IV de Labastida, pues el 5 que presenta más del 75% de su componente intramural, no es susceptible de resección. Es posible el tratamiento con análogos para reducir el tamaño y conseguir así facilitar la intervención.

Los miomas intramurales y submucosos se resecan mediante laparoscopia o laparotomía.

Por otro lado, existe la posibilidad de la embolización selectiva mediante microesferas de gelatina, aunque no es un tratamiento estandarizado y sus repercusiones a largo plazo son todavía desconocidas.

La adenomiosis no es fácil de diagnosticar, pero cuando se sospecha, el tratamiento de elección es la hysterectomía.

Por otro lado, en aquellas menorragias sin patología orgánica que no hayan sido susceptibles de tratamiento médico o en las que éste haya fracasado, se puede realizar una dilatación y legrado, cuya eficacia el primer mes está demostrada, pero que recidiva en el segundo mes. La ablación-resección endometrial, es el tratamiento de elección. Se trata de una destrucción del endometrio y de 1-3 mm de miometrio para destruir la capa basal. Se llama parcial cuando respeta el endometrio cercano a OCI y total cuando incluye la parte más alta del canal endocervical. Se puede realizar mediante láser, técnicas histeroscópicas electroquirúrgicas, y otras técnicas de segunda generación, que podrían realizarse de forma ambulatoria, “ a ciegas”, con o sin anestesia local, mediante balones térmicos, hidrotermoablación, microondas, hipertermia intersticial con láser o corriente bipolar.

Un metaanálisis realizado por la Cochrane concluye que la ablación-resección endometrial es el patrón oro en el tratamiento de las hemorragias en las que ha fallado el tratamiento médico.

Por último, la histerectomía resuelve el problema de manera definitiva pero es una técnica muy agresiva, cuyo coste, complicaciones postoperatorias y tiempo de recuperación es mayor al de la ablación-resección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cañete Palomo M.L.Urgencias en ginecología y obstetricia. 2003.
2. Documentos de Consenso. SEGO 2002.

HISTERECTOMÍA: INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES, COMPLICACIONES Y RESULTADOS

Marina Navarro

INTRODUCCIÓN

La histerectomía es la intervención quirúrgica más frecuente realizada en mujeres no embarazadas.

La incidencia anual es de 5-6/1.000 mujeres.

Las técnicas quirúrgicas son la histerectomía abdominal (HA), histerectomía vaginal (HV) y histerectomía vaginal asistida por laparoscopia (HVAL).

La relación HA/HV es de aproximadamente 3/1, pero varía mucho dependiendo de la región geográfica.

INDICACIONES

1. Alteraciones del suelo pélvico (prolapso genital y algunas incontinencias).
2. Miomas uterinos sintomáticos.
3. Dolor pélvico.
4. Sangrado uterino anormal.
5. Enfermedades uterinas malignas y premalignas.
6. Otras menos frecuentes: absceso tuboovárico, histerectomía periparto y esterilización.

Las alteraciones del suelo pélvico (prolapso genital y algunas incontinencias) son la indicación más frecuente de HV (45%) mientras que los miomas son la más frecuente de HA (40%).

En ausencia de malignidad o emergencia la decisión del procedimiento más favorable depende de los siguientes factores:

- Movilidad y tamaño del útero.
- Patología anexial acompañante.
- Intervenciones pélvicas anteriores: especialmente las cesáreas anteriores que pueden dificultar la HV. El resto de intervenciones pélvicas o abdominales sin complicaciones postquirúrgicas en general dificultan poco. Solamente si se prevé un síndrome adherencial intenso se debe replantear la vía.
- Condiciones anatómicas concurrentes: amplitud vaginal, condiciones de la pelvis ósea, nuliparidad.
- Enfermedades asociadas.
- Experiencia del cirujano.

A igualdad de condiciones la HV ofrece ventajas sobre la HA:

- Menos molestias postoperatorias.
- Recuperación postoperatoria más rápida.
- Menor tasa de complicaciones: movilización física más precoz, menor riesgo de ileo paralítico, menor riesgo de tromboembolia, riesgo menor de adherencias.
- Mejores resultados estéticos.
- Posibilidad de anestesias de conducción.
- Tiempo de quirófano más corto.
- Estancia postoperatoria inferior.
- Menor coste sanitario.

La HV presenta una desventaja importante que es la imposibilidad de explorar de modo satisfactorio la cavidad abdominal aunque los adelantos en técnicas de diagnóstico por imagen equilibran de algún modo este hecho.

La HV se indica:

1. Úteros grandes con el fin primordial de liberar el cuerpo uterino de las fijaciones superiores.
2. Procesos anexiales primarios que contraindiquen la HV convencional, esencialmente procesos endometriósicos acompañados de histerectomía.
3. Presunción de un proceso adherencial pelviano importante.
4. Indicación absoluta de extirpación de los anejos cuando se prevean dificultades para ello por vía vaginal.

CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones de la vía vaginal vienen determinadas por la falta de un adecuado campo operatorio, especialmente si hay patología adherencial o una endometriosis. En estos supuestos es cuando la laparoscopia puede ayudar a solucionar el problema técnico.

C. Absolutas

- Experiencia insuficiente en vía vaginal.
- Estrechez pelviana.
- Ausencia de movilidad uterina.
- Patología ovárica con alguna salvedad. Es posible la anexectomía por vía vaginal pero en obesas y en pacientes mayores, en las que los ovarios están situados muy arriba, puede resultar muy difícil. En estos casos, la laparoscopia puede ayudar. Los quistes simples de ovario pueden puncionarse y una vez reducido su tamaño pueden ser extirpados sin problemas adicionales.
- Tamaño uterino superior a 16 semanas de gestación.

Contraindicaciones relativas

- Tamaño uterino superior a 12 semanas de gestación.
- Nuliparidad.
- Cesáreas anteriores (más de una).
- Patología anexial leve.

OVARIECTOMÍA PROFILÁCTICA

Es uno de los puntos más controvertidos cuando se realiza una histerectomía. En general se admite que es discutible entre los 45 y 50 años y está justificada a partir de los 50 años. Por supuesto, si existe patología ovárica es menos cuestionable la indicación de ovariectomía.

Las ventajas son:

- Prevención del cáncer de ovario y eventualmente el de mama.

Las cosas no son tan simples, ya que no previene totalmente el cáncer de ovario; están descritos cánceres de peritoneo pérvico después de la ovariectomía.

Además, la ovariectomía será mucho menos eficaz cuanto más edad tenga la paciente. Puede ser discutible en mujeres de 40-50 años pero conforme pasa el tiempo su valor es mucho menor.

En casos de cáncer de ovario familiar y hereditario podría estar indicada.

Respecto al cáncer de mama, es bien sabido que la ovariectomía no sólo disminuye un 30% el número de recidivas tras tratamiento primario, sino también el riesgo relativo de aparición de cáncer en general.

- Prevención del síndrome del ovario restante.

Las cifras de patología ovárica benigna tras histerectomía son aproximadamente de un 2%. Los cánceres en ovarios restantes son inferiores al 0,2%.

Los inconvenientes son:

- Cese de la función hormonal.

La ovariectomía antes de la menopausia supone un cese brusco de la actividad hormonal con las consiguientes consecuencias de síndrome climatérico y efectos a largo plazo sobre el hueso, sistema cardiovascular, psiquismo... No existe un acuerdo en la literatura sobre la función hormonal de los ovarios restantes. Se ha dicho que se adelantaría en 2-3 años la menopausia, que disminuye claramente la actividad hormonal como consecuencia de la alteración en la vascularización.

- Dificultades técnicas.

El principal riesgo quirúrgico de la ovariectomía por vía vaginal es la rotura y retracción del pedículo ovárico. Esta eventualidad es muy difícil de resolver por vía vaginal y obliga a la laparotomía inmediata.

Conclusiones

- La necesidad de ovariectomía antes de la menopausia si no existen factores de riesgo de cáncer de ovario es discutible.
- La ovariectomía en postmenopáusicas está mejor justificada en HA ya que técnicamente no añade dificultades.
- La ovariectomía en HV depende de la accesibilidad de los ovarios y de la experiencia del cirujano. Si los ovarios son normales pero inaccesibles, especialmente en mujeres de edad avanzada con prolapsos, no parece justificado realizarlo pues los riesgos son mayores que los beneficios.
- La ayuda laparoscópica por sistema, para practicar la ovariectomía, no está indicada en toda HV. Primero porque la ovariectomía sistémica no está indicada y segundo porque, cuando lo está, puede realizarse en la mayoría de los casos por vía vaginal si se conoce la técnica.
- La necesidad de practicar ovariectomías no constituye una contraindicación de la vía vaginal si los ovarios son normales.
- En caso de cáncer de ovario hereditario está indicada la ovariectomía cuando no se desee tener hijos.
- Es necesario siempre un diálogo y un consentimiento de la paciente explicándole los riesgos y beneficios.

COMPLICACIONES

En el Reino Unido el VALUE study (Vaginal, Abdominal or Laparoscopic Uterine Excisión) incluía 37.000 histerectomías realizadas en 1994-1995 por patología benigna.

De ellas 24.000 fueron histerectomías abdominales. La incidencia de complicaciones severas intraoperatorias y postoperatorias fue de 3,6% y 0,9% respectivamente. Las complicaciones consistían en muerte, tromboembolismo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, fallo renal, infección severa, hemorragia secundaria, fistula, obstrucción ureteral y lesión visceral.

11.000 fueron histerectomías vaginales. La incidencia de complicaciones severas intraoperatorias y postoperatorias fue de 3,1% y 1,2% respectivamente. Las complicaciones más frecuentes fueron ureterales, intestinales y vesicales. Después, hemorragia e infección.

HEMORRAGIA

Unos la estiman cuando la pérdida de sangre excede los 1.000 ml o se realiza trasfusión de sangre y para otros cuando la Hb desciende 3-5 g/ml o el cirujano se ve obligado a cambiar de vía.

En HA la tasa es de 1-3% y en HV menor de 1%.

La causa de hemorragia precoz suele ser el sangrado de la cúpula vaginal o de uno de los pedículos y la causa de hemorragia tardía suele ser hematoma retroperitoneal.

En caso de hemorragia manifiesta hay que identificar su origen y relizar exploración vaginal. Si no se cohíbe mediante taponamiento habrá que proceder al la ligadura quirúrgica.

INFECCIÓN

Durante los últimos años las infecciones postoperatorias han disminuido gracias al empleo profiláctico de antibióticos, manifestándose este efecto beneficioso de manera más notable en las HV. La frecuencia varía entre un 4-10%. La infección puede clasificarse en celulitis de cúpula vaginal, celulitis pélvica, absceso pélvico e infección de hematoma pélvico. En HA hay que añadir la infección de la pared abdominal. Se trata con antibióticos de amplio espectro intravenosos y se continúa hasta 24-48 horas después de la resolución de la fiebre y los síntomas. Posteriormente no es necesario la antibioterapia oral.

INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO

La profilaxis antibiótica y la disminución del cateterismo han reducido la infección urinaria al 1-5%.

RETENCIÓN URINARIA

Es la única complicación postquirúrgica que es más frecuente en la HV comparado con la HA. Normalmente es debida a dolor o atonía vesical.

LESIONES DE LA VEJIGA

El riesgo se incrementa cuando existen fijaciones o desplazamientos por operaciones previas (cesáreas, procesos inflamatorios, endometriosis o tumoraciones grandes o situadas en cara anterior, istmo o cervical). En caso de prolapo también hay más riesgo.

En HV la incidencia es de 0,2 a 1,7% y en HA aproximadamente del 0,5%.

La reparación se realizará una vez concluida la exéresis uterina, exponiendo los bordes y suturando la herida. Una sonda vesical durante 7 días mantendrá el reposo vesical para su cicatrización. La curación es la regla.

LESIONES URETERALES

En un estudio retrospectivo que incluía 62000 histerectomías la incidencia de lesión ureteral fue del 1 por mil (laparoscopia 13,9 por mil, HA 0,4 por mil e HV 0,2 por mil).

Suele pasar inadvertido durante el acto quirúrgico poniéndose de manifiesto más tarde como dolor renal, fiebre o fistula ureteral establecida.

La reparación es siempre quirúrgica por vía abdominal.

LESIÓN INTESTINAL

Para HV la incidencia es de 0,1-0,8% y para HA 0,1-1%. La mayoría de las series advierten mayor incidencia en la vía abdominal por producirse lesiones en el intestino delgado al liberar adherencias o en el recto en casos de saco peritoneal ocluído (endometriosis, proceso inflamatorio).

NEUROPATÍA PERIFÉRICA

En la HV es debido a la posición de litotomía incorrecta. En HA los extremos o valvas del separador pueden ejercer una compresión excesiva sobre el n. femoral, a nivel del psoas ilíaco, dando lugar a bloqueos de conducción o degeneración axonal.

El tratamiento consiste en rehabilitación y fisioterapia. La recuperación puede precisar más de 6 meses.

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

La incidencia es mayor en HA (0,2-2,4%) que en HV (0,2-1,7%).

ILEO PARALÍTICO Y OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

Es muy raro en la HV, ya que se trata de una intervención casi extraperitoneal. En la HA es más frecuente y el ileo aparece en 1-2% de los casos.

GRANULOMAS VAGINALES

Son excrecencias carnosas de coloración rojiza que aparecen en la cicatriz vaginal y producen secreciones o pequeñas hemorragias.

Aparecen con una frecuencia de 5-6% tanto en HA como HV. Normalmente desaparecen espontáneamente al cabo de unos meses; en caso contrario, se coagulan o se extirpan.

PROLAPSO DE LA TROMPA

Es poco habitual y ocurre casi exclusivamente en la HV. Puede aparecer meses o años después de la operación con manifestaciones de secreción vaginal acuosa, molestias abdominales, dispareunia o sinusiorragia.

EVISCRACIÓN INTESTINAL

Es muy rara. Tiene lugar en mujeres de edad avanzada, en las que concurren atrofia, hipovascularización y debilitamiento de los tejidos vaginales.

El tratamiento consiste en la reposición de las asas intestinales, sin o con resección, y cierre del defecto vaginal, por la vía que se considere más adecuada.

MORTALIDAD

Es muy escasa. En HV puede considerarse entre 6 y 7,5 por diez mil, aunque existen estadísticas de 0. En HA las cifras son aproximadamente de 2,5 por diez mil.

RESULTADOS

Los resultados de la histerectomía se miden en mejoría de los síntomas, esfera psicosexual y grado de satisfacción de la paciente.

Los síntomas más comunes por los que se les había realizado una histerectomía eran sangrado vaginal, dolor pélvico o de espalda, limitación de la actividad, trastornos del sueño, fatiga e incontinencia urinaria.

Un estudio multicéntrico (Maryland) de 1.299 mujeres histerectomizadas encontró que al menos uno de esos síntomas era considerado como severo en el 20-70% de las mujeres. El 92% refería que la cirugía había resuelto el problema.

En cuanto a la esfera psicosexual, la mayoría de los estudios retrospectivos muestran resultados adversos. Por el contrario, los estudios prospectivos encuentran efectos tera-

péticos en la histerectomía. Por ejemplo, un estudio de 418 mujeres mostró que la histerectomía fue efectiva para el dolor pélvico, la fatiga, la depresión y las disfunciones sexuales. Un número limitado de pacientes describía aparición de nuevos síntomas como sofocos (13%), ganancia de peso (12%), depresión (8%), ansiedad (6%) y disminución de la libido.

La detección precoz del fallo ovárico tras histerectomía, el inicio del THS inmediatamente después de la cirugía en mujeres con ovariectomía y el control postoperatorio regular, podrían mejorar estos resultados.

Respecto a la esfera sexual hay muchos factores de confusión. Un estudio prospectivo a 2 años estudió la función sexual de 1.000 mujeres previo a la histerectomía y a los 6, 12, 18 y 24 meses después de la cirugía. La disparesunia disminuyó de un 19 a un 4%; la experiencia de orgasmo aumentó del 92 al 95% y la frecuencia en las relaciones sexuales aumentó.

El grado de satisfacción en una encuesta realizada a mujeres tras la histerectomía revelaba que el 85% de ellas estaban muy satisfechas y menos del 1% nada satisfechas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Documento de consenso S.E.G.O. Histerectomía vaginal 2002.
2. UpToDate. Abdominal hysterectomy.
3. UpToDate. Vaginal hysterectomy.

CONSERVACIÓN DE OVARIOS COINCIDIENDO CON HISTERECTOMÍA POR ENFERMEDAD BENIGNA

Marina Navarro

INTRODUCCIÓN

La razón más frecuente de realizar ooforectomía profiláctica (OP) coincidiendo con histerectomía por enfermedad benigna es disminuir el riesgo de cáncer de ovario. El 99% de las 600.000 histerectomías realizadas anualmente en EEUU son por enfermedades benignas. Se ha doblado el número de OP realizadas desde 1965 (25%) a 1999 (55%).

Las guías de manejo clínico de la ACOG de 1999 sugerían que la recomendación de realizar OP debía basarse no solo en la edad de la paciente sino en otros factores de riesgo individual, valorando el riesgo de desarrollar cáncer de ovario frente al riesgo de pérdida de la función ovárica.

El riesgo de desarrollar cáncer de ovario tras una histerectomía sola, es un 40% menor que en la población general. Los efectos protectores duran entre 10 y 20 años. La interrupción del tracto reproductor puede ser el responsable de la disminución del riesgo porque la ligadura tubárica también ha demostrado efecto protector.

Los ovarios continúan produciendo cantidades significativas de testosterona y androstendiona después de la menopausia. Estos andrógenos son convertidos en estrógenos en la periferia. Tras la ooforectomía las mujeres tienen niveles de testosterona más bajos que las mujeres con menopausia natural.

Los beneficios de conservar los ovarios incluyen un menor número de fracturas osteoporóticas y enfermedad coronaria.

A menor edad de ooforectomía o menopausia natural es mayor el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular. La ooforectomía entre los 40-44 años dobla el riesgo de

infarto de miocardio respecto al grupo control. En mayores de 50 años, el riesgo de un primer infarto de miocardio aumenta un 40%.

La histerectomía con ooforectomía se considera un predictor independiente de Framingham para el riesgo de infarto de miocardio.

Las mujeres con ooforectomía tienen niveles de lípidos aterogénicos más altos y cifras más elevadas de tensión arterial tanto sistólica como diastólica.

Los estrógenos y andrógenos inhiben la resorción ósea y los andrógenos incrementan la formación de hueso. Los niveles de testosterona y estradiol se correlacionan con las fracturas óseas en mujeres postmenopáusicas.

La fractura ósea es una causa bien documentada de aumento de mortalidad en mujeres mayores. En un estudio, las mujeres con fractura ósea entre los 60-64 años tenían una pérdida de 11 años de vida y entre 70-74 años una pérdida de 4,4 años de vida.

La ooforectomía premenopáusica también afecta a la calidad de vida; sofocos, disminución de la capacidad cognitiva, peor calidad de sueño, depresión y disminución del deseo sexual.

Los estudios epidemiológicos demuestran que la disminución de la función ovárica disminuye el riesgo de desarrollar un cáncer de vejiga. En mujeres con ooforectomía, antes de los 50 años hay un 50% menos de riesgo de desarrollar un cáncer de vejiga y este efecto persiste 10 años tras la cirugía.

Un reciente estudio realizado en mujeres menores de 40 años con mutación BRCA1/2, con riesgo aumentado de desarrollar cáncer de vejiga y ovario, sugiere que la OP tras haber completado los deseos genésicos, disminuye significativamente el riesgo de desarrollar estos cánceres.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizó el modelo de análisis de decisión de Markov, que estimaba la estrategia óptima para aumentar la supervivencia en un hipotético grupo de mujeres con riesgo medio de cáncer de ovario, que tenía indicación de histerectomía por enfermedad benigna y podía elegir realizar OP o no.

Se utilizaron publicaciones ajustadas por edad sobre riesgo absoluto y relativo (ambas con y sin ooforectomía) para cáncer de ovario, enfermedad coronaria, fractura ósea, cáncer de vejiga y accidente cerebrovascular.

Se compararon cuatro estrategias en grupos de 5 años desde los 40 a los 80 años; conservación de ovario o ooforectomía y uso o no de terapia estrogénica. Los resultados se midieron en la proporción de mujeres que llegaron a los 80 años. Se realizaron análisis de sensibilidad variando el riesgo estimado absoluto y relativo.

El modelo consideró datos de mortalidad porque no hay datos sobre morbilidad y calidad de vida después de ooforectomía comparado con conservación de ovarios.

RESULTADOS

Para mujeres con un riesgo medio de cáncer de ovario, enfermedad coronaria, osteoporosis, cáncer de vejiga y ACV, a las que se les realiza una histerectomía a la edad de 50-54 años, los resultados dependiendo de la estrategia elegida fueron:

La probabilidad de supervivencia hasta los 80 años varía desde un 62,4% en el grupo de conservación de ovarios sin tratamiento estrógeno a un 53,88% en el grupo de ooforectomía sin tratamiento estrogénico.

La proporción de mujeres que mueren por enfermedad coronaria en el grupo de conservación de ovarios sin terapia estrogénica se reduce de un 15,95 a un 7,57% y de mujeres que mueren tras fractura osteoporótica de un 4,96 a un 3,38%.

En este mismo grupo el aumento de la proporción de mujeres que mueren por cáncer de ovario varía de un 0 a un 0,47%.

A medida que aumenta de edad a la que se realiza la ooforectomía, el riesgo absoluto de muerte se aproxima, pero siempre es mayor en el grupo de mujeres con ooforectomía.

A partir de los 64 años, no hay diferencias estadísticamente significativas entre las dos estrategias.

Se asume que la terapia estrogénica tras ooforectomía reduce la proporción de mujeres que mueren por enfermedad coronaria.

La probabilidad de supervivencia hasta los 80 años en mujeres de 50-54 años con conservación de ovarios sin terapia estrogénica (62,5%) es ligeramente mayor que en el grupo de ooforectomía y terapia estrogénica (62,2%).

Para una cohorte hipotética de 10.000 mujeres con histerectomía que eligen ooforectomía entre los 50 y 54 años sin terapia estrogénica, los análisis del estudio predicen que hasta la edad de 80 años, morirán 838 mujeres más por enfermedad coronaria que en una cohorte similar de mujeres que elijan conservación ovárica; morirán 158 más por fractura osteoporótica y morirán 47 menos por cáncer de ovario.

DISCUSIÓN

Este estudio ha sido diseñado para ayudar a las mujeres y a los médicos en la elección de realizar ooforectomía o conservación de ovarios cuando se indica una histerectomía por enfermedad benigna.

El modelo muestra que en mujeres menores de 65 años hay un claro beneficio en la conservación de los ovarios, y a otras edades no está claro el beneficio de la ooforectomía.

Para las menores de 65 años, la ooforectomía aumenta el riesgo de muerte por enfermedad coronaria. En mayores de 65 años el incremento de la mortalidad es principalmente por fractura ósea. El cáncer de ovario (excluyendo a las mujeres con riesgo alto) es una causa poco frecuente de mortalidad y el estudio muestra que no hay una reducción sustancial de la misma si la OP se realiza en menores de 65 años.

Las mujeres con ooforectomía antes de los 55 años tienen un exceso de mortalidad de 8,58% y si se realiza antes de los 59 años un exceso del 3,92%. Este beneficio va disminuyendo hasta la edad de 75 años cuando el exceso de mortalidad es menor del 1%. Estos resultados mostraron una mayor sensibilidad para el riesgo de enfermedad coronaria.

A ninguna edad el modelo sugiere mayor mortalidad para el grupo que eligió conservación de ovarios debido a que el riesgo de muerte por cáncer de ovario es superado por el riesgo de muerte por enfermedad coronaria y fractura ósea.

Aunque la calidad de vida es un tema muy importante no hay datos significativos para incluir esta variable en el modelo de decisión.

El estudio también presenta algunas deficiencias;

1. La mayoría de los datos sobre probabilidad estimada son de estudios de casos- controles.
2. Uno de los estudios sobre enfermedad coronaria utilizados en el modelo Markov no incluía información sobre el uso de la terapia estrogénica.
3. No hay datos publicados sobre el riesgo de enfermedad coronaria cuando la ooforectomía se realiza en postmenopáusicas.
4. Las mujeres incluidas en nuestro estudio eran mayoritariamente de raza blanca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. Parker.

CUIDADOS POSTOPERATORIOS

Jurdana Aizpitarte

SUEROTERAPIA

La necesidad diaria de líquidos de sostén para el adulto promedio se acerca a 30 ml/Kg/día, es decir, 2.000-3.000 ml/día.

Las necesidades de agua y electrolitos basales viene determinada por la diuresis, evaporación pulmonar, pérdidas intestinales y cutáneas.

Pérdidas insensibles normales: 1.200ml (piel 400 ml, intestino 200 ml, pulmones 600 ml).

Diuresis: resto de las pérdidas (diuresis mínima diaria 500-700 ml/día).

A veces es difícil medir las pérdidas insensibles de agua, en pacientes que tienen pérdidas importantes por pulmones, piel o intestino. En estos casos, es de mucha utilidad medir todos los días el peso corporal. La pérdida hasta 300 g/día se puede atribuir a catabolia proteínica y grasa en la paciente que no está tomando nada por vía oral. Todo lo que pase de esta cantidad se deberá a pérdida de líquidos y habrá que restituirla.

Hay que tener en cuenta que:

- El paciente sometido al estrés de una cirugía presenta una descarga de ADH y aldosterona (sobre todo si han ocurrido crisis sostenidas de hipotensión durante el procedimiento operatorio), lo que origina una reducción de la capacidad renal para eliminar agua y sodio. **retención de agua y sodio.**
- En segundo lugar, se incrementa aun más por la distribución hacia el tercer espacio o secuestro de líquido rico en proteínas en el campo quirúrgico debido a la inflamación.
- El desarrollo de íleo paralítico puede ocasionar secuestro de 1 a 3 litros adicionales de líquido. **secuestro.**

Después de los primeros días del periodo postoperatorio empieza a movilizarse el líquido del tercer espacio. Como consecuencia disminuirán las necesidades exógenas de líquidos. Ojo con los pacientes con alteraciones cardiovasculares o renales porque en estos días son proclives a la sobrecarga líquida.

- En contraste con la homeostasia del sodio, el organismo pierde la capacidad de mantener potasio. Se sigue excretando un mínimo de 30-60 mEq/día independiente de la concentración sérica y las reservas corporales de potasio. Dado el catabolismo tisular durante el primer día, se mantienen los niveles de potasio extracelulares. Sin embargo, será necesario añadir potasio en días subsecuentes 60-90 mEq/día en sueros habituales (ringer lactato, s. glucosado, salino fisiológico), por ejem., 10mEq en cada suero de 500cc. Es importante recordar que no se debe suplementar K hasta comprobación de diuresis adecuada y siempre administrarlo lentamente (max. 10meq/hora). **excreción de potasio.**

La administración habitual de sueros es la siguiente:

1.500-2.000 s. glucosado al 5% + 1.000 s. fisiológico + 10-20meq CIK
en cada litro de suero

Para control postoperatorio adecuado de líquidos y electrolitos vigilar:

- Ingesta-pérdidas (diuresis + pérdidas insensibles).
- Peso.
- TA, FC, FR.
- Electrolitos séricos y hematocrito.

FIEBRE

Las pacientes con fiebre elevada pueden experimentar pérdidas pulmonares y cutáneas incrementadas de agua libre, a veces hasta 2-3 l/día. Estas pérdidas deben restituirse con agua libre en forma de suero glucosado al 5% o solución salina isotónica 0,25. En general se acepta restitución de un litro de agua por grado de temperatura mantenida.

PÉRDIDAS GASTROINTESTINALES

Las secreciones gastrointestinales producidas más allá del estomago son isotónicas con el plasma con cantidades similares de sodio y cloro, pH ligeramente alcalino y más potasio (10-20meq/l). El contenido gástrico es hipotónico con tercera parte de sodio del plasma, pH bajo e iones de hidrógeno altos. En pacientes con vómitos, diarrea o aspiración nasogástrica, restituir las pérdidas con suero glucosado al 5% y fisiológico. Es importante la complementación con potasio en caso de perdidas de secreciones gástricas para evitar la hipopotasemia ya que el riñón intenta conservar iones de hidrógeno a cambio de potasio.

PÉRDIDA DE SANGRE

La paciente con pérdida aguda de sangre requiere restitución con líquidos isotónicos +/- sangre. Excepto en ancianos y/o cardiópatas, los pacientes con perdidas <20% de volemia pueden ser repuestos con soluciones isotónicas.

Líquidos isotónicos

- Soluciones Coloides: sol. de albúmina, dextrano... que contienen partículas de gran peso molecular que salen con mucha lentitud del espacio intravascular y persisten cerca de la mitad de las mismas después de 24 horas. Son caras.
- Soluciones Cristaloides: suero fisiológico o suero ringer lactato. Una tercera parte del volumen de estas sol. se mantiene en el espacio intravascular, el resto pasa al intersticio.

Transfusión de concentrado de hematíes: producto sanguíneo al cual se le ha quitado el plasma, con un hematocrito cercano al 80%.

Indicaciones: anemia aguda con cifras de Hb < 6 g/dl.

Entre 6-10 g/dl de Hb dependerá de la clínica del paciente, patología asociada, edad tipo de cirugía, posibilidad de hemorragia...

Cada unidad de concentrado transfundido eleva el Hto. a un 3% y la Hb en 1 g/dl a las 24h de la transfusión. No realizar antes de 24h la analítica de control porque los datos no son fiables.

ESTADOS PATOLÓGICOS

Durante estados patológicos pueden alterarse los mecanismos homeostáticos, lo que vuelve más difícil la asistencia de líquidos y electrolitos perioperatoria.

- Enf. renal: Dificultad para excretar solutos y conservar el eq. ácido-base.
- Estrés por enf. grave o intervención: concentraciones > de ADH y aldosterona y retención de Na y agua consecuentemente.
- Cardiopatía grave: diuresis osmótica importante. Disfunción ácido-base secundaria a cetoacidosis.

Es pues importante corregir trastornos renales, cardíacos y endocrinos antes de la operación para evitar descompensaciones posteriormente.

Las determinaciones analíticas a pedir en pacientes con alteraciones de líquidos son: Hcto, electrolitos, glucosa, creatinina, urea o BUN (nitrógeno de urea sanguínea).

HIPERNATREMIA

Se define por una elevación del Na plasmático por encima de 145 mEq/l.

Ante una situación de hiperNa se estimula la secreción de ADH y aparece la sed. El resultado es la retención de agua y normalización de la concentración de Na. Por lo tanto, sólo se producirá hipernatremia en situaciones de falta de acceso al agua como la disminución del nivel de conciencia, ancianos (por estar disminuida la estimulación de la sed por hiperosmolaridad), etc.

Osmolaridad urinaria normal (U_{osm})=500-850 mOsm/l

Etiología

A. volumen extracelular disminuido (perdida de agua)

orina concentrada ($U_{osm}/P_{osm} < 1,5$. Densidad específica > 1015):

- volumen urinario bajo (< 35ml/h): pérdidas extrarrenales (gastrointestinal, sudoración, hiperventilación).
- volumen urinario alto (>35ml/h): diuresis osmótica por hiperglucemia, urea...

orina diluída: diabetes insípida, daño tubular renal...

B. volumen extracelular aumentado (exceso de Na)

ingesta excesiva de Na (agua salada)

hiperaldosteronismo

nutrición parenteral, soluciones hipertónicas, diálisis

Clínica

La sed suele ser el primer síntoma. Posteriormente perdida de turgencia de la piel, hipotensión moderada. En casos graves sintomatología neurológica por deshidratación cerebral. Habitualmente es necesaria una elevación aguda de Na por encima de 158 mEq/l para que se presenten síntomas graves, y si > 180 está descrita una elevada mortalidad. La gravedad de los síntomas depende más de la rapidez de instauración que del grado de hiperNa.

Diagnóstico

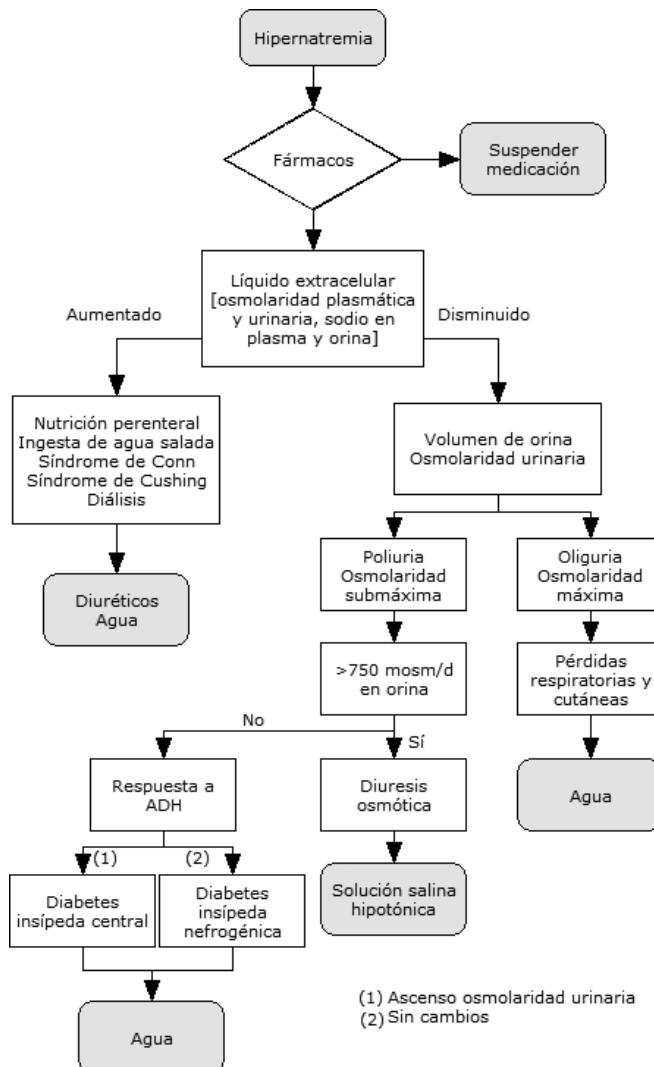
La hipernatremia se diagnostica inicialmente con un análisis de sangre que demuestra las cifras elevadas de sodio en sangre. A continuación, deberemos determinar la causa que está originando esta alteración electrolítica.

Inicialmente deberemos realizar una anamnesis y una exploración física detalladas y prestar especial atención al posible consumo de fármacos que puedan haber ocasionado esta situación.

La determinación de volumen de orina y de su osmolaridad sin las primeras pruebas complementarias que solicitaremos. Cuando el exceso de sodio es extrarrenal, el volumen de orina es bajo y la osmolaridad elevada ya que el riñón trata de “ahorrar” agua eliminando sodio.

La existencia de una osmolaridad urinaria superior a 750 mOsm/d (lo “normal” en una persona es de 600mOsm/d) indica que la diuresis es osmótica.

La existencia de una orina de baja osmolaridad y volumen urinario elevado (poliuria), indica la posible existencia de Diabetes Insípida que puede ser tanto central como nefrogénica. El diagnóstico diferencial entre ambas se realiza con Desmopresina Intranasal, tras restricción de líquidos, que normaliza la osmolaridad urinaria en la forma Central y no tiene efecto en la Nefrogénica.



Tratamiento

El abordaje inicial del paciente con hipernatremia debe orientarse a resolver la alteración electrolítica dejando para un segundo tiempo el tratamiento del proceso subyacente.

Los objetivos del tratamiento son tres:

- Corrección de la causa desencadenante (que se comentará en el siguiente apartado).
- Corrección de la osmolaridad.
- Normalización del volumen extracelular.

Es necesario calcular la cantidad de agua necesaria para normalizar las cifras de natremia mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Déficit de Agua (litros)} = \frac{\text{Agua Corporal Total} - \text{Na}}{140} = \frac{(0,6\text{ peso}) - (\text{Na} - 140)}{140}$$

donde: Agua Corporal Total = 60% del peso corporal total

$\text{Na} = \text{Na actual} - \text{Na teórico} = \text{Na} - 140$

Podemos dividir los cuadros de hipernatremia en dos grupos para su tratamiento, según presente hipovolemia o no la presente, lo cual condicionará el tipo de líquido empleado para la rehidratación.

- Hipernatremia con hipovolemia: En estos casos se emplearán soluciones, que serán isotónicas (Suero Salino al 0,9%) en un primer lugar, hasta que desaparezcan los signos de deshidratación, y a continuación se emplearán soluciones hipotónicas (suero salino al 0,45% o glucosado al 5%) hasta la corrección total de la hipernatremia.
- Hipernatremia sin hipovolemia: En estos casos se empleará exclusivamente agua por vía oral; o bien, cuando no sea posible, se empleará Suero Glucosa al 5% por vía parenteral.

Al igual que en otras alteraciones electrolíticas, la reposición de la hipernatremia se debe realizar de forma lenta, sin superar los 12mmol/l en las primeras 24 horas, ya que de lo contrario la reposición rápida provocará una entrada rápida de agua en el interior celular (incluidas las neuronas), causando un edema de las mismas que ocasionará sintomatología neurológica grave.

Diabetes Insípida CENTRAL

El tratamiento inicial es la administración de Vasopresina (tanto intranasal como subcutánea), que puede acompañarse de una dieta pobre en sal junto con diuréticos tiazídicos a dosis bajas.

Se ha comprobado como la administración discontinua de Vasopresina puede favorecer el desarrollo de formas leves de Diabetes Insípida, que requieran dosis bajas de medicación y presenten menor sintomatología.

En los casos de Diabetes Insípida Central Parcial ha sido útil la administración de fármacos (Clorpropamida, Clofibrato, Carbamacepina y AINES) que favorecen la secreción de Vasopresina a nivel central o bien la acción de ésta a nivel renal.

Diabetes Insípida nefrogénica

En los casos en los que existe un factor causante o un fármaco responsable deberá ser eliminado, lo que es suficiente en la mayoría de los casos para la resolución del cuadro de hipernatremia.

Cuando no es así, se administrará una dieta hipoproteica y baja en sal, que disminuye la carga de solutos que llega a la nefrona, efecto que se puede potenciar con la administración de un diurético tiazídico a dosis bajas.

Este tratamiento reduce la carga de solutos en la nefrona y favorece la reabsorción tubular proximal de agua y sodio. El efecto final es una disminución de la dilución urinaria a nivel distal, lo cual evita la pérdida urinaria de agua propia de este cuadro.

Importante: La corrección excesivamente rápida puede ser peligrosa por lo que el déficit de agua calculado no debe aportarse en < 48h.

A. (suero glucosalino) o (suero salino al 0,9% + suero glucosado al 5%).

Como el suero salino isotónico no aporta agua libre hay que añadir glucosado.

Pauta: suero salino hasta normalizar volemia y luego suero glucosado al 5%.

B. Furosemida (diurético de asa) + suero glucosado al 5%.

HIPONATREMIA

Se considera hiponatremia leve si Na entre 125-135 mEq/l, grave si < 125 mEq/l.

Para calcular osmolaridad plasmática:

$$\text{Posm} = 2 \times \text{Na} (\text{mEq/l}) + \text{glucosa} (\text{mg/dl}) / 18 + \text{BUN} (\text{mg/dl}) / 2,8 = 280-290 \text{ mOsm/l}$$

$$\text{BUN} = \text{urea} / 2,14$$

Etiología

PSEUDOHIPONATREMIA

Osmolaridad plasmática normal: hiperlipidemia

hiperproteinemia grave

Osmolaridad plasmática alta: acúmulo en plasma de sustancias osmóticamente activas (glucosa, glicerol...).

HIPONATREMIA VERDADERA

Se considera cuando la osmolaridad plasmática es baja.

volumen extracelular disminuido (por pérdidas de Na y agua y restitución con agua con poca sal):

Pérdidas renales (Na >20mEq/l en orina): diuréticos

hipoaldosteronismo

nefropatía perdedora de sal

diuresis osmótica.

Perdidas extrarrenales (Na< 10 mEq/l en orina): gastrointestinal (vómitos, diarrea)

sudación excesiva

3º espacio (pancreatitis, peritonitis...)

hiperventilación.

volumen extracelular aumentado (acúmulo de Na y agua pero sobre todo agua):

sd. nefrótico

cirrosis y ascitis secundaria

insuficiencia renal

insuficiencia cardiaca

volumen extracelular normal (exceso de agua corporal): hipotiroidismo grave

déficit glucocorticoides

SIADH

polidipsia

intoxicación acuosa yatrogénica

Técnica histeroscopica con solución de glicina al 1,5% o de sorbitol al 3%: puede provocar hiponatremia por intoxicación acuosa ya que son soluciones hipoosmolares.

Clínica

La sintomatología es secundaria a la hiperhidratación neuronal producida al pasar agua al interior de las células. Por el descenso de la osmolaridad del espacio extracelular (irritabilidad, confusión, cefalea, vómitos, calambres musculares, convulsiones y coma).

Diagnóstico

La hiponatremia se diagnostica con un análisis de sangre, pero necesitamos realizar más estudios para identificar su causa.

El proceso diagnóstico se inicia con una anamnesis y exploración detalladas a la búsqueda de síntomas y signos de enfermedades relacionadas con la hiponatremia (edema en la insuficiencia cardiaca, cifras de tensión arterial, urgencia de mucosas, etc.).

Se realizará un análisis de sangre y orina que deberá incluir: determinación de Na (para confirmar la hiponatremia), bioquímica de sangre (urea, creatinina, glucosa, iones, proteínas totales y triglicéridos), hemograma con fórmula y recuento leucocitario, bioquímica de orina (con Na en orina), osmolaridad plasmática y urinaria, balance ácido-base.

En la figura 1 se resume este proceso diagnóstico y cómo con cuatro parámetros analíticos se puede determinar la etiología de hiponatremia: Osmolaridad plasmática y urinaria y concentraciones de Na y K en orina.

Hiponatremia es un hallazgo aislado repetir la analítica.

A tener en cuenta que cada aumento de 100mg/dl de glucosa en plasma produce un disminución artificial del Na sérico en 1,6 mEq/l. Calcular Na corregido con fórmula.

Tratamiento

Al igual que en el resto de trastornos electrolíticos se debe abordar por un lado el trastorno electrolítico y por otro la patología subyacente.

Las hiponatremias que no son clínicamente significativas no se tratan. Sólo cuando aparezcan síntomas se iniciará el tratamiento, restringiendo la ingesta de agua y potenciando su eliminación por la orina. A continuación, se expone el tratamiento según el volumen extracelular:

- Hiponatremia con volumen extracelular disminuido:

Administración de soluciones de suero salino isotónico (0,9%). La cantidad necesaria de miliequivalentes se calculará en función de la siguiente fórmula:

$$\text{Na (mEq)} = (140 - \text{Na actual}) \times (0,6 \times \text{peso en Kg})$$

- Hiponatremia con volumen extracelular mínimamente aumentado (Este grupo incluye fundamentalmente el SIAHD).

El tratamiento inicial se basa en la restricción de líquidos; cuando el cuadro es intenso, con la presencia de síntomas neurológicos, se administrará suero salino hipertónico (al 20%) junto con dosis pequeñas de diuréticos de asa (tipo furosemida).

Para los casos más graves, se reserva la administración de urea al 10-30%, que provoca una diuresis osmótica.

El tratamiento continuado puede realizarse mediante la administración de fármacos como el litio o la demeclociclina, que inhiben la acción de la ADH a nivel renal aunque, debido a sus efectos secundarios, se prefiere emplear dosis bajas de diuréticos y Cloruro Sódico.

- Hiponatremia con volumen extracelular aumentado:

Estos casos se caracterizan por la presencia de edema, y se relacionan con cuadros muy diversos (insuficiencia cardiaca, síndrome nefrótico, cirrosis hepática, etc.), que en general son fácilmente identificables por su clínica.

El tratamiento se centra en la patología de base ya que la hiponatremia suele ser poco importante y asintomática.

La restricción de líquidos y sal en la dieta junto a la administración de diuréticos fundamentalmente de asa (tipo furosemida) permiten la eliminación de agua con poco sodio, lo que suele ser suficiente para el tratamiento de la hiponatremia.

En estos cuadros suele asociarse hipopotasemia. Su tratamiento suele mejorar la hiponatremia; el aporte de potasio hace que éste entre en la célula y salga el sodio, con lo que aumenta la concentración de éste en plasma.

La velocidad de corrección de la hiponatremia depende de la velocidad de instauración del cuadro y de la magnitud de la hiponatremia, factores que condicionan la existencia o no de trastornos neurológicos.

En los casos asintomáticos, se elevará la concentración de natremia a una velocidad que no supere 0,5-1 mmol/L por hora, pero no inferior a 10-12 mmol/L en las primeras 24 horas.

En los casos agudos, que habitualmente debutan con clínica neurológica, la velocidad alcanzará 1-2 mmol/L/ hora, durante las 3 ó 4 primeras horas o hasta que ceda la clínica, pero tampoco superará los 12 mmol/L en las primeras 24 horas.

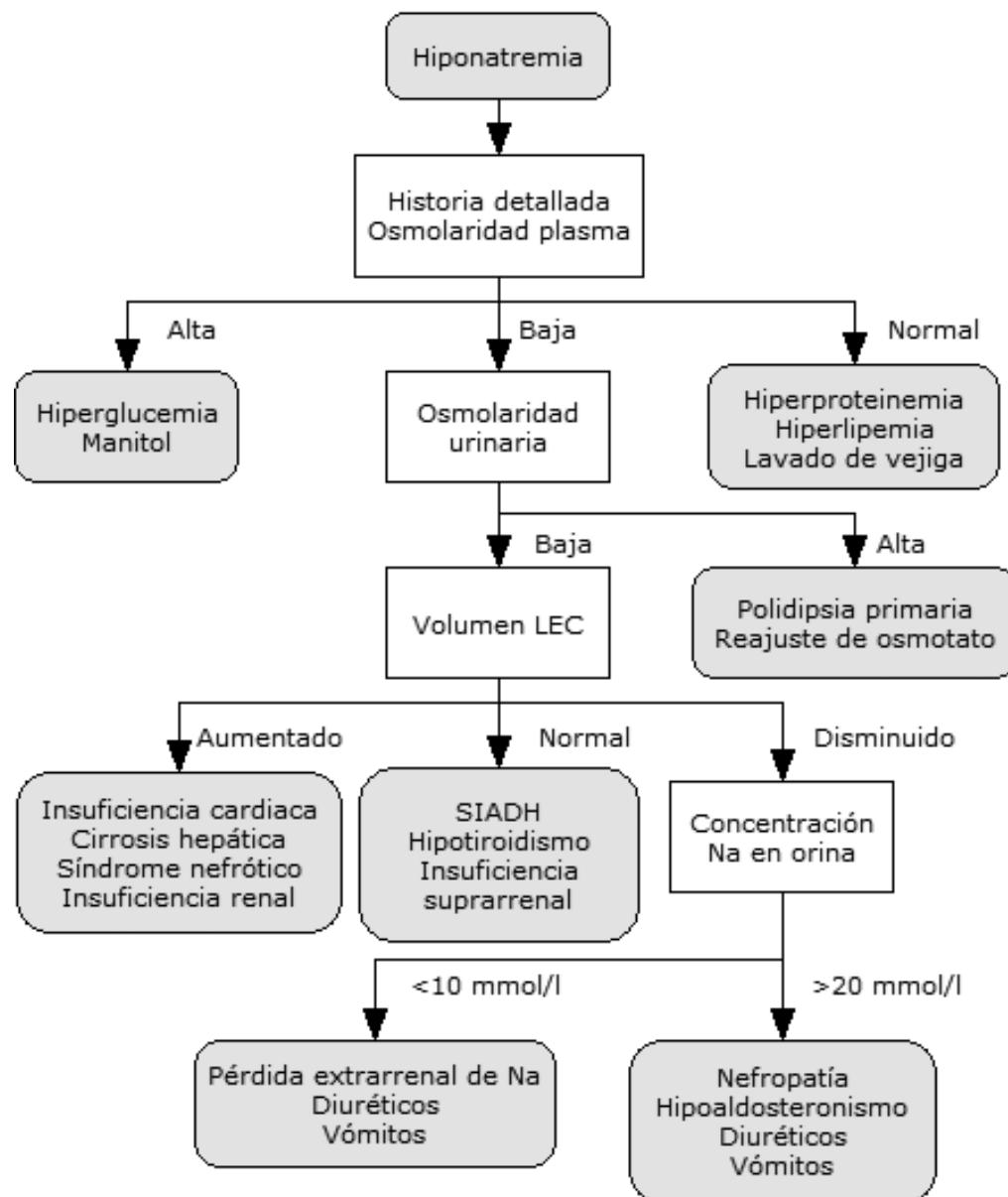
El principal problema de una reposición demasiado rápida de la hiponatremia es el Síndrome de Desmielinización Osmótica (SDO), un proceso neurológico que cursa clínicamente con parálisis flácidas, disartria y disfasias; se diagnostica con estudios de neuroimagen y no tiene tratamiento específico.

Entre los factores de riesgo más importantes para sufrir un SDO destacan: pacientes con hiponatremia crónica, lesiones cerebrales anóxicas, hipopotasemia y desnutrición (especialmente la producida por alcoholismo).

Como prevención, se deben conocer las situaciones en las que se produce una reposición más rápida de agua (como es la restricción de agua de la polidipsia primaria o la administración de soluciones salinas en casos con volumen extracelular descendido); se deberá administrar agua o bien angiotensina vasopresina para evitar una pérdida demasiado brusca de agua por la orina.

La decisión de tratar ambulatoriamente o en el hospital se hará en base a la sintomatología, el conocimiento de la causa y el nivel de sodio; niveles inferiores a 125 mEq/l. requieren ingreso.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la Hiponatremia.



HIPOPOTASEMIA

Se considera hipopotasemia $K < 3,5 \text{ mEq/l}$. Grave $< 2,5 \text{ mEq/l}$

Etiología

Leucemia

Por redistribución: paso de K desde el espacio extracelular al intracelular
alcalosis (metabólica más que respiratoria)

hiperinsulinismo

delirium tremens, alcoholismo

B adrenérgicos, estados hiperadrenérgicos, tirotoxicosis

tratamiento con a. fólico en anemia megaloblástica

Por depleción: perdidas extrarrenales (K en orina $< 30 \text{ mEq/l}$)

perdidas renales (K en orina > 30):

diuréticos de asa y tiazidas

hipomagnesemia

cetoacidosis diabética

otras alteraciones renales

Administración de sueros sin K en paciente que está en ayunas

Clínica

Los casos leves (K entre 3,5-2,5 mEq/l) son asintomáticos.

En situaciones con $K < 2.5 \text{ mEq/l}$ aparecen alteraciones:

Neuromusculares: debilidad, irritabilidad, parálisis arrefléxica, síntomas psicóticos, rabdomiólisis y mioglobinuria que puede llegar a desencadenar una IRA.

Cardiacas

Renal: hiperaldosteronismo

Gastrointestinal: náuseas, vómitos, ileo paralítico

Inhibición de la secreción de insulina y en consecuencia hiperglucemia

Diagnóstico

En primer lugar debemos intentar corregir los factores que favorecen la redistribución y si aún persiste la hipoK, podremos concluir que existe una verdadera depleción de K

cuyo diagnóstico diferencial podría simplificarse determinando el potasio en orina recolectada en 24 h.

Es importante realizar un ECG para detectar alteraciones cardíacas.

Tratamiento

Aumento de la ingestión de K: verduras, cereales integrales, albaricoques, plátanos, leche...

Suplementos orales con sales de K (preferible a la suplementación iv.). En general se emplea CIK, especialmente si existe alcalosis o hipocloremia. En caso de acidosis o hipercloremia es preferible utilizar glucoheptonato potásico. También existen preparados con sales de K y ácido ascórbico (Boi K) y ácido Aapártico (Boi K aspártico).

Las dosis diarias recomendadas son: prevención 25-50 mEq/día. Tratamiento 60-120mEq/día.

Suplementación iv. en vena periférica gruesa (nunca en vena central). Indicada en trastornos digestivos o déficit severo de K.

HipoK moderada: 100-200 mEq/día mediante solución de 20 mEq/l a velocidad de 10mEq/h.

HipoK grave: máximo 400 mEq/día mediante solución de 40-60 mEq/l a velocidad de 20mEq/h.

Si se utiliza mayor velocidad de infusión es necesaria monitorización ECG.

En caso de coexistir hipomagnesemia e hipopotasemia se debe corregir previamente el Mg para que la hipoK responda a los suplementos de K.

HIPERPOTASEMIA

Se considera un potasio plasmático >5mEq/l

Etiología

Sobreaporte: casi imposible si buena función renal.

Redistribución (paso de K de las células al espacio extracelular):

acidosis (flujo de H al interior de las células e intercambio por K)

hiperosmolaridad: hiperglucemia, contrastes radiológicos...(se produce movimiento de agua desde las células al espacio extracelular que arrastra K)

incremento del catabolismo tisular (traumatismo, hemólisis, citotóxicos...)

intoxicación digitálica (raro)

B bloqueantes(raro)

Disminución de la excreción:

diuréticos ahorradores de K y otros fármacos (ver tabla)

escaso aclaramiento de creatinina por depleción de volumen

hipoaldosteronismo

PseudohiperK: (K solamente elevada en la muestra extraída)

hemólisis in vitro

celularidad elevada (trombocitosis, leucocitosis)

traumatismo durante la venopunción

Diagnóstico

Ante la sospecha, la primera prueba a realizar de forma urgente es un ECG, ya que es este el criterio a la hora de imponer una pauta de actuación urgente.

Pedir analítica con glucosa, creatinina, Na, Ca, creatinfosfoquinasa, gasometría para valorar acidosis, calcular osmolaridad plasmática, aldosterona, renina, Na y K en orina.

Tratamiento

HiperK leve (5,5-6,5 mEq/l) con ECG normal: restringir K de la dieta + resinas de intercambio iónico como quelante intestinal.

Moderado (6,5-7,5 mEq/l): cloruro cálcico para antagonizar los efectos del K en el corazón + insulina o salbutamol inhalado para introducir K a las células + resincalcio como quelante intestinal.

Grave (>7,5 mEq/l): tratamiento urgente.

FUERZA OSMÓTICA

Fuerza osmótica = albúmina (niveles normales: 3,7-5,3 g/dl)+ globulinas plasmáticas.

Solución de albúmina:

Se emplea como agente oncótico para el mantenimiento del volumen intravascular a corto plazo. No está justificado su empleo en hipoalbuminemia crónica estable asociada a cirrosis, sd nefrótico, malabsorción...

Indicaciones: hipoproteinemia y contracción del volumen asociadas a complicaciones postquirúrgicas, peritonitis, pancreatitis...

Tratamiento a corto plazo de hipoproteinemia: inicialmente 20-50 g (100-250 ml de solución al 20%) a ritmo de 1ml/min. Según el caso podrían administrarse varias dosis en 1 día separadas por 30-60 minutos hasta un máximo de 2g/Kg/día (2g = 10ml sol. al 20%).

Expansión plasmática en shock hipovolémico: 20-50 mg (100-250 ml de sol. al 20%) a ritmo rápido pero cuando el volumen plasmático se normaliza no a más de 1ml/min.

Efectos secundarios: náuseas, vómitos, fiebre, escalofríos. En administración rápida sobrecarga circulatoria y edema pulmonar. Reacciones alérgicas ocasionales.

CORRECCIÓN DE LOS NIVELES DE CALCIO PLASMÁTICO

Según los niveles de albúmina y proteínas totales la concentración verdadera del calcio plasmático se enmascara. Para calcular Ca verdadero:

$$\text{Ca corregido} = \text{Ca medido} + 0,8 \text{ (4-albumina)}$$

$$\text{Ca corregido} = \text{Ca medido} - (\text{proteínas totales} \times 0,676) + 4,87$$

BIBLIOGRAFÍA

1. Cyril O Spann. Metabolismo hidroelectrolítico y estado ácido-base. En: John A Rock. Ginecología Quirúrgica. Te Linde. 8^a ed. Madrid. 1998.
2. Luis F Villa. Medimecum. Guía de terapia farmacológica. 8^a ed. Madrid. 2003.
3. Blanco Echevarría A. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. Hospital 12 de octubre. 5^a ed. Madrid. 2003.
4. Ginecología de Novak. 12^a ed. Mc Graw-Hill Interamericana.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL PROLAPSO DE ÓRGANOS PÉLVICOS EN MUJERES

REVISIÓN DE COCHRANE LIBRARY PLUS. 2005 NUMERO 2

Jurdana Aizpitarte

La amplia variedad de tratamientos quirúrgicos disponibles para el prolapo indica la falta de consenso en cuanto a cuál es el óptimo. El objetivo de esta revisión es identificar la práctica más adecuada y puntualizar que aspectos requieren investigación adicional.

1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizaron búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Incontinencia. El registro contiene ensayos encontrados en MEDLINE, CINAHL, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados y ensayos publicados en revistas y resúmenes de congresos.

2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Ensayos controlados aleatorios o cuasialeatorios que incluían operaciones quirúrgicas para el prolapo de órganos pélvicos.

Fueron 14 ensayos los que cumplieron los criterios de selección, realizados en 7 países (5 Italia, 4 EEUU, 1 Australia, Holanda, Gran Bretaña, Taiwan y Finlandia) y evaluaron a 1.004 mujeres.

3. CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ENSAYOS

Los ensayos seleccionados fueron sometidos a lectura crítica para evaluar su calidad. Los ensayos solo se combinaron si las intervenciones eran lo suficientemente similares en cuanto a los criterios clínicos. Cuando se sospechaba la presencia de una heterogeneidad importante a partir de la inspección visual de los resultados se realizaban pruebas par confirmarlo.

(Heterogeneidad: se realizan diferentes test para ver si los artículos se pueden mezclar. Si el resultado nos dice que no son compatibles se dice que hay heterogeneidad).

4. RESULTADOS

Reparación tradicional de la pared vaginal anterior frente a reparación con refuerzo de malla

- Se agregaron en el metaanálisis los datos de 2 ensayos pequeños (Sand 2001, Weber 2001). Sugirieron que la reparación tradicional puede ser seguida de mayores tasas de recurrencia de cistocele que el refuerzo con malla de poliglactina (ácido poliglicólico, reabsorbible) (gynemesh es prolene) pero los datos acerca de las tasas de reoperación no se presentaron y las tasas de complicación fueron similares.
- El estudio de Weber no encontró diferencias significativas en la tasa de curación para el cistocele entre la reparación estandar y la cubierta de malla estandar y la de poliglactina durante el seguimiento medio de 24 meses.

Reparación compartimento anterior frente a colposuspensión de Burch para cistocele e incontinencia de orina

- Se identificaron 5 ensayos que comparaban diferentes operaciones para el prolapo de la pared vaginal anterior o diferentes procedimientos de continencia urinaria.
- Un único ensayo que comparaba la reparación anterior con colposuspensión de Burch mostró tasas inferiores estadísticamente significativas para la recurrencia del cistocele pero mayores tasas de persistencia de incontinencia urinaria con la reparación anterior. Sin embargo, esto no se reflejó en las diferencias en las tasas de reintervenciones para el prolapo o incontinencia urinaria.

Colpopexia sacroabdominal frente a colpopexia sacroespinal vaginal

- Se observó una tasa inferior de prolapo recurrente de la bóveda con la c. sacroabdominal pero la diferencia no era estadísticamente significativa.
- Las mujeres tratadas abdominalmente necesitaron significativamente más tiempo para presentar un prolapo recurrente.
- La c. sacroabdominal se asoció a un tiempo de operación más largo, recuperación más larga y más costosa.

- Los eventos adversos fueron demasiado escasos para proporcionar estimaciones significativas.
- Los resultados de pérdida sanguínea eran inconsistentes en ambos estudios.

Histerectomía vaginal y reparación y fijación de la bóveda al complejo del ligamento uterosacro cardinal frente a histeropexia abdominal

- Un año después de la operación la histerectomía vaginal alcanzó significativamente mejores resultados en el dominio del malestar-dolor, en el dominio de hiperactividad vesical y en el de la micción obstructiva.
- Más mujeres del grupo abdominal requirieron una reparación repetida del prolapo.
- La duración de la operación resultó menor para el grupo abdominal.

Reparación de la pared vaginal posterior frente a reparación transanal

- El rectocele recurrente ocurrió en 2/39 en el grupo vaginal y en 7/48 de la transanal, diferencia que no alcanzó significación estadística.
- La profundidad media del rectocele en la defecografía postoperatoria era 4,13 cm en el transanal y 2,73 cm en el vaginal, diferencia estadísticamente significativa.
- El enterocele postoperatorio resultó significativamente menos frecuente con el abordaje vaginal.
- No se encontraron diferencias entre los dos grupos en cuanto a la tasa de incontinencia para flatus o heces, ni en la dispareunia postoperatorias.
- El abordaje vaginal se asoció a una perdida sanguínea significativamente mayor y uso de narcóticos postoperatorios.

Reparación del compartimento posterior estándar frente a refuerzo con malla

- Un ensayo comparó dicha hipótesis (Sand 2001). La recurrencia de rectocele pareció igualmente común con o sin malla de poliglactina pero los intervalos de confianza resultaron amplios (los IC nos indican si el tamaño de la muestra es suficiente para contestar a una pregunta. IC amplios sugieren que el tamaño muestral es insuficiente para confirmar una hipótesis).
- Ningún ensayo informó erosión de las mallas.

5. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS PARA EL PROLAPSO DEL COMPARTIMENTO ANTERIOR

COLPORRAFIA ANTERIOR: refuerzo de la distensión de la pared vaginal anterior.

REPARACIÓN DE DEFECTOS PARAVAGINALES: mediante la unión de la fascia pélvica elongada al arco pubiano por vía abdominal (cirugía abierta o laparoscópica) o vaginal.

Con la colporrafia anterior también se intenta curar la incontinencia de esfuerzo al estabilizar la aponeurosis suburetral, impidiendo así la hipermovilidad uretral. Dado que la tasa de éxito para el tratamiento de la incontinencia varían ampliamente de un cirujano a otro, dependiendo de su experiencia, se han desarrollado otras técnicas más claras y menos dificultosas para el tratamiento de la IUE, quedando la colporrafia en segundo lugar.

6. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA IUE

COLPOSUSPENSIÓN (TÉCNICA DE BURCH, TÉCNICA DE MARSHALL): se estabiliza la uretra levantando los tejidos próximos al cuello vesical y la porción proximal de la uretra (fascia pélvica) al ligamento de Cooper (ligamento ileopectíneo) o a la síntesis del pubis.

CINTAS DE BAJA TENSIÓN (TVT,TOT)

SUSPENSIÓN TRANSVAGINAL (PEREYRA, RAZ, STARNEY, GITTES)

7. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS PARA EL PROLAPSO UTERINO

HISTERECTOMÍA VAGINAL Y CULDOPLASTIA POSTERIOR: se realiza la culdoplastia para cerrar el fondo de saco, plegar los ligamentos uterosacros y la línea media y suspender el fondo vaginal posterior de estos ligamentos.

HISTERECTOMIA ABDOMINAL

OPERACIÓN DE MANCHESTER: colporrafia anterior y posterior combinada con la amputación del cuello.

COLPOCLEISIS DE LEFORT: consiste en cierre de vagina. Indicada sólo cuando no existen muy buenas razones para realizar una de las operaciones para el prolapo.

UTEROPEXIA: fijación del útero prolapsado ventralmente o posteriormente.

8. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS PARA CORRECCIÓN DEL COMPARTIMENTO CENTRAL (ENTEROCELE Y DESCENSO DE CÚPULA VAGINAL)

COLPOPEXIA SACROESPINOSA TRANSVAGINAL: sujeción de la cúpula al ligamento sacroespínoso

COLPOPEXIA ILIOPCOCCIGEA TRANSVAGINAL: sujeción de la cúpula a la fascia iliococcigea

COLPOPEXIA SACRA ABDOMINAL

COLPECTOMÍA Y COLPOCLEISIS

9. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS PARA LA CORRECCIÓN DEL RECTOCELE

COLPOPERINEORRAFIA: reconstrucción del tabique rectovaginal + reconstrucción perineal.

COLPOPERINEORRAFÍA CON COLOCACIÓN DE MALLA PARA REFUERZO DE TABIQUE RECTOVAGINAL.

REPARACIÓN DEL RECTOCELE POR VÍA TRANSANAL: dilatación anal-extirpación del exceso de mucosa rectal-sutura.

10. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS PARA EL ENTEROCELE

TRANSVAGINAL (MOSCHCOWITZ): escisión del saco del enterocele y cierre con fijación a los ligamentos uterosacros.

TRANSABDOMINAL:

similar al Moschcowitz vaginal

cierre de Halban (cierre transversal del saco del enterocele)

utilización de malla para cierre del saco.

11. ANATOMÍA DEL SUELO PÉLVICO

COMPLEJO ELEVADOR DEL ANO: compuesto por los músculos ileococcígeo, pubococcígeo y puborectal.

FASCIA ENDOPELVIANA: fuerte tejido que rodea la vagina y está fijada a la sínfisis del pubis anteriormente, pasa por debajo de la vejiga en la pared anterior de la vagina, se fija lateralmente al arco tendinoso y se extiende superiormente por debajo del peritoneo del fondo de saco de Douglas y a las paredes pelvianas laterales. La fascia que se extiende desde el fondo de saco y cubre la pared anterior del recto hacia abajo hasta su fijación en el periné también se conoce como fascia de Denonvillier. La fascia de la pared vaginal posterior y superior es más tenue y está peor definida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Base de datos: Cochrane Library Plus.

Tratamiento quirúrgico del prolusión de órganos pélvicos en mujeres. Maher C, Baessler K, Glazener CMA, Adams EJ, Hagen S. 2005 Número 2.

2. UpToDate:

Evaluation and treatment of enterocele

Diagnosis and management of rectocele

Surgical treatment of stress urinary incontinence in women

Diagnosis and management of uterine prolapse

Diagnosis and management of vaginal vault prolapse

3. Ginecología Quirúrgica. Te Linde. Octava edición. Editorial Panamericana.

III. REPRODUCCIÓN Y ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA

ESTUDIO Y TRATAMIENTO DEL ABORTO DE REPETICIÓN: MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

María Lure

Objetivo: revisión de los estudios y tratamientos ofrecidos a una mujer con pérdida recurrente del embarazo (RPL), desde un punto de vista basado en la evidencia científica para valorar la utilidad de las intervenciones.

Para ello diez expertos en epidemiología, genética, anatomía, endocrinología, trombofilias, inmunología e inmunogenética, se reunieron y estudiaron y validaron los estudios que se existen hasta la actualidad sobre el RPL, avalados por la Sociedad Europea de Reproducción.

La prevalencia de parejas con RPL se estima en un 2-5%, si se define como tres o más abortos antes de la semana 28. Aunque la batería de pruebas y tratamientos que se ofrece a estas parejas ha crecido considerablemente, un estudio llevado a cabo en 1992 demostró que el número de nacidos vivos no había aumentado desde 1977. La mayoría de los estudios que se realizan son de dudoso valor y necesitan ser evaluados y estandarizados correctamente, lo mismo ocurre con los tratamientos, donde el valor terapéutico y los riesgos que pueden ocasionar no se tienen en cuenta frecuentemente.

Una de las razones del escaso progreso que ha habido en este campo, es debido a que es un problema complejo que abarca muchas áreas como la ginecología, la genética, la epidemiología, la medicina ocupacional, la inmunología, la hepatología y la endocrinología, y para que los estudios nos dieran conclusiones definitivas deberían abarcar todos estos aspectos cuando se evalúa a estas parejas. Sin embargo, cuando se analizan los trabajos publicados hasta ahora, muchos de ellos no han analizado todos estos aspectos, con lo cual los estudios tienen muchos sesgos que invalidan los resultados.

Esto se demuestra cuando el lector hace una revisión sobre lo publicado del RPL, encuentra muchos puntos de vista contradictorios sin quedar finalmente con una idea clara sobre este problema que por otra parte es tan habitual en nuestra práctica clínica. La mayoría de los estudios que existen cuando son analizados poseen numerosos errores metodológicos.

ANÁLISIS DE LOS FACTORES ETIOLÓGICOS EN EL ABORTO DE REPETICIÓN

Anormalidades cromosómicas

Solo un 4,7% de las parejas con 2 o más abortos poseen una anormalidad estructural reciproca o Robertsoniana balanceada, sin embargo parece lógico realizar un estudio cromosómico como parte de la investigación rutinaria.

Está bien documentado que las alteraciones cromosómicas de novo son la causa más frecuente de los abortos esporádicos del primer trimestre, y algunos casos de RPL, podrían ser debidos a estas alteraciones de novo que se producirían repetitivamente en las siguientes gestaciones. El análisis de los abortos ha demostrado que esto ocurre en un 50-70% de los casos, la mayoría son de tipo numérico, trisomías 13, 14, 15, 16, 21 y 22, seguidas por monosomía X, las monosomías autosómicas sin embargo son raras de encontrar.

Un estudio con diagnóstico preimplantacional (PGD) de embriones de 106 parejas con RPL, fueron clasificadas en dos grupos, <37 años y >37 años y se compararon con 26 parejas sin problemas de fertilidad pero con riesgo de transmitir enfermedades ligadas a los cromosomas sexuales a las que también se les realizaba PGD.

En el grupo de RPL, en 33 ciclos tenían todos los fetos anormales y no se pudo hacer ninguna transferencia embrionaria, en otros 95 ciclos, al menos un embrión fue transferido, resultando en 32,6% de embarazos, con una tasa de implantación del 12,9% y una tasa de abortos del 12,9%. En el grupo control se hicieron 35 ciclos, con 31 transferencias, se consiguieron 9 embarazos, 29,03%, y no se observó ningún aborto. En el grupo de RPL, 69,6% de los embriones eran anormales, en comparación con el grupo control con 45%.

Estos resultados confirman que parejas con RPL, tienen mayor tasa de embriones anormales y que un 25,8% de los casos, la incidencia de aberraciones cromosómicas afecta a todos los embriones y el porcentaje de embriones anormales se repite en los siguientes embarazos. Por ello el PGD, en estas parejas, si está indicado, si se han descartado otras causas, ya que valdría como método diagnóstico y terapéutico, tan pronto como se alcance una tasa de implantación aceptable, probando que la PGD no afecta a los embriones.

Se puede acusar a la PGD que no sea costo-efectiva, ya que después de varios abortos, la tasa de embarazos espontáneos en RPL parejas, es todavía del 50%, aunque la selección de embriones disminuye la tasa de abortos, solo un 33% de embarazos se consigue en cada ciclo.

Aspectos genéticos del aborto de repetición

Pocos estudios han investigado genéticamente las familias de parejas con RPL y cromosómicamente normales. Existen tres estudios relevantes, los cuales coinciden en señalar que existe 6 veces más de riesgo en los parientes de primer grado de parejas con RPL de tener también abortos de repetición. Hay evidencia de que uno de los factores que aumentan el riesgo de RPL entre las hermanas de parejas con RPL está ligado al sistema HLA, ahora además están apareciendo otros factores relevantes, como defectos en la coagulación o alteraciones inmunitarias que podrían también explicar este aumento entre los familiares. Parece ser que existe una predisposición hereditaria de tipo poligénico a la que se le van uniendo otros factores de riesgo que hace que se exprese o no la enfermedad.

Anormalidades uterinas

Varias anormalidades uterinas han sido asociadas con RPL aunque no siempre con la suficiente evidencia.

De las anomalías uterinas el útero septo es el más frecuente, y hay evidencia de datos observacionales de que aumenta el riesgo de RPL, debido a alteraciones en la implantación. Existen estudios no controlados que recomiendan la cirugía en estas pacientes, ya que aumenta la tasa de embarazo pero faltan estudios prospectivos randomizados que lo confirmen.

El Síndrome de Asherman es otra patología que altera la respuesta del endometrio a las hormonas, con lo que también se altera la implantación, aunque se pueden resear las adherencias, a veces el endometrio está ya permanentemente dañado.

Los miomas uterinos, parece ser que hay estudios observacionales de fecundaciones in vitro que confirman que la fertilidad se compromete con los miomas submucoso, modestamente con los intramurales y posiblemente con los subseroso. Como los miomas aumentan con la edad, estos datos podrían ser sesgados por este factor. Estudios no randomizados concluyen que la resección quirúrgica de los miomas submocosos y quizás de los intramurales, disminuye la tasa de abortos, sin embargo hay que recalcar que esto necesita ser confirmado por estudios prospectivos.

ANORMALIDADES ENDOCRINAS

Enfermedades tiroideas

La evidencia actual parece sugerir que mujeres con alteraciones tiroideas tratadas, no tienen RPL. Un 2% de mujeres con RPL del segundo trimestre tenían un hipotiroidismo, por lo que parece apropiado solicitar una TSH en pacientes con aborto de repetición.

Diabetes Mellitus

Parece que existe un aumento de la resistencia a la insulina en mujeres con RPL, por lo que parece apropiado pedir una curva de glucemia a estas pacientes.

Hiposecreción de LH

Iniciales estudios sugirieron que un nivel >10 de LH en el día 8 de ciclo, estaba asociado a RPL, pero esto no se ha confirmado posteriormente, ni tampoco asociar Gn-Rh a estas mujeres para corregir este defecto.

La prevalencia de este defecto ocurre en un 8% de las mujeres, pero no parece que este demostrado su valor. Lo contrario una muy baja LH en fase folicular altera los ciclos de FIV, con mayor tasa de aborto pero esto no se ha demostrado en pacientes con RPL.

Ovarios poliquísticos

Aunque existen estudios contradictorios, la presencia de ovarios poliquísticos en mujeres ovuladoras con abortos de repetición no es predictora de perdida de embarazo en embarazos espontáneos.

Parece que el tratamiento quirúrgico del ovario poliquístico por laparoscopia con asa de diatermia, aumenta la tasa de fertilidad en parejas infertiles pero no en RPL.

La metformina, que disminuye la resistencia a la insulina ha mejorada las tasas de implantación en la FIV, pero no se ha demostrado que disminuya la tasa de abortos.

Niveles altos de andrógenos

Existen estudios recientes que muestran que estas mujeres tienen una tasa alta de andrógenos en fase folicular independiente de tener unos ovarios poliquísticos, pero se necesitan estudios que los confirmen.

Hiperprolactinemia

Esta en duda si la hiperprolactinemia es un factor causal, existen estudios contradictorios, pero actualmente no existe evidencia.

Defectos en la fase lútea

Tradicionalmente se había sugerido que un nivel bajo de LH en la fase media lutea o una biopsia endometrial con los criterios de Noyes que mostrará un defecto secretor, alteraba la implantación del embrión. Sin embargo, estudios más recientes lo cuestionan.

Defecto endometrial primario

En muchas casos un defecto en la fase lútea no es debido a la hormona sino a un defecto de la respuesta del endometrio a esta primaria o causada por adhesiones o miomas. Estudios morfológicos e inmunohistoquímicos sugieren que un defecto primario del endometrio es responsable del 20% de los casos de RPL.

Autoanticuerpos y defectos de coagulación

Se han estudiado numerosos autoanticuerpos de los cuales los antifosfolípidos son los más estudiados. Tanto el anticoagulante lúpico como la anticardiolípina está demostrado que aumentan la tasa de aborto y que el tratamiento con aspirina o con bajas dosis de aspirina, disminuyen el riesgo de aborto. Sin embargo, no existe consenso entre métodos de laboratorio, *cut-off* a partir del cual definir la alteración, un test positivo o dos test para ser diagnóstico etc. mecanismo de acción de estos anticuerpos, actúan en los factores de la coagulación o directamente en las células endoteliales favoreciendo la trombosis.

Existen también otros anticuerpos antifosfolípidos como la antifosfatidilserina y la antifosfaïlletanolamina que deberían ser estudiadas.

LA PREVALENCIA DE LA POSITIVIDAD POR LO TANTO, VARÍA ENTRE LOS ESTUDIOS, ADEMÁS ALGUNOS SÓLO INVESTIGAN LA Ig G Y OTROS TAMBIÉN LA Ig M, YA QUE PARECE TENER MÁS VALOR PRONÓSTICO. SIN EMBARGO, UN 20% DE LAS MUJERES SÓLO TENDRÁN LA IGM POR LO QUE PARECE RAZONABLE SOLICITARLO TAMBIÉN.

Otro factor a tener en cuenta es que los niveles fluctúan a lo largo del embarazo en un 40% de las mujeres, por lo que mujeres con títulos negativos fuera del embarazo, no debería repetírseles cuando están embarazadas, aquellas con títulos límite (10-20 Ig G / IgM, GPL/MPL units), podrían ser estudiadas en el primer trimestre y en caso de aumento, valorar el tratamiento con aspirina o heparina.

El screening del anticoagulante lúpico tiene un problema y es que en muchas clínicas se utiliza como primera etapa, el tiempo parcial de tromboplastina activada (APTT), el cual podría infradiagnosticar la mitad de los casos, se aconseja que se utilice el test de APTT modificado (PTT-LAC) o utilizar siempre dos test de screening.

Varios estudios demuestran que el anticoagulante lúpico está aumentado en mujeres infértilas y en aquellas con RPL. Sin embargo las tasas de FIV no se alteran en presencia de este autoanticuerpo por lo que es en verdad necesario tratar a estas mujeres.

Otros autoanticuerpos como los antitiroideos o los antinucleares, (ANAS) se han estudiado, pero no se ha demostrado su valor, ni el efecto del tratamiento.

Trombofilias: adquiridas y congénitas

Un estudio demostró que el 40% de las mujeres con inexplicable RPL tenían una alteración en la coagulación, comparado con 11% en el grupo control. Posteriormente, ha habido dos metaanálisis, el primero demostró que el factor V Leiden poseía una débil asociación en el primer trimestre, OR: 2, y fuerte en el aborto tardío, OR:7. La alteración en la protrombina y el déficit de proteína S parecen también estar asociados pero los límites de confianza son amplios. No encuentran asociación con la hyperhomocisteinemia, ni con la proteína C, ni con el déficit de antitrombina. El segundo metaanálisis encontró también asociación el factor V y con la protrombina.

Sin embargo, no hay estudios adecuados que hayan demostrado el valor del tratamiento con aspirina ni con heparina.

Inmunidad y citoquinas

Existen artículos de investigación en animales y en humanos que evalúan el papel de las células natural Killer tanto en el endometrio como en sangre, pero sin resultados concluyentes aún.

Lo mismo ocurre con las citoquinas, moléculas que controlan las células tanto del sistema inmune como no inmune. Estudios sugieren que variaciones en la cantidad de IL2, TNF y el interferón podrían ser la causa de perdida de embarazo, pero son artículos de investigación.

El papel del HLA

Existen numerosos trabajos que relacionan el sistema HLA con la pérdida de embarazo, con diferentes hipótesis, no-tolerancia de la madre al HLA del feto, efecto del rechazo del transplante. En resumen, el papel que juegan no está claro aunque si que parece que es importante y se aclarará en el futuro.

Inducción de la tolerancia inmunológica como tratamiento de la RPL

Durante el embarazo, la madre se pone en contacto con antígenos paternos, y podría haber un rechazo causando un daño contra la unidad feto-placentaria y como consecuencia, un aborto. Existen tratamientos que consisten en inmunizar a la madre de estos antígenos con la administración intravenosa de células blancas paternas. Los resultados han mostrado en general un beneficio, 70% de éxito, comparado con un 40% en el grupo control, en un subgrupo de pacientes con RPL, donde no se haya demostrado inmunidad citotóxica paternal y sin enfermedad autoinmune.

Estilos de vida y RPL

No está demostrado que estilos de vida causen RPL, pero estudios epidemiológicos sugieren que la obesidad, ingesta elevada de cafeína, consumo alcohol y uso de antinflamatorios no esteroideos aumentan la tasa de aborto. En duda se encuentra el tabaco, clase social y la ocupación, sobre todo aquéllas con mucho estrés psíquico o físico. Lo mismo ocurre con una historia previa de infertilidad o ser sometido a una técnica de fertilidad.

CONCLUSIONES

Existen numerosos factores que en los últimos años, gracias a estudios control, han demostrado su papel en el RPL (Tabla 1) y es frecuente que una misma paciente tenga varias causas. En resumen, podemos concluir que no existe una causa única sino que a partir de una predisposición genética, a una persona se le van sumando diferentes factores que hace que finalmente supere un umbral y desarrolle esta patología.

Por otra parte señalar que existen grandes problemas para realizar estudios de buena calidad randomizados que evalúen los tratamientos, ya que salvo en el cerclaje, ninguna de las intervenciones quirúrgicas los han realizado, ya que el cirujano tiene problemas para asignar pacientes al grupo de no-tratamiento.

Se recomienda que se realice el siguiente estudio:

Recommended investigations of recurrent pregnancy loss patients.

Investigation	Documentation
Hysterosalpingography or hysteroscopy or sonohysterography	A
Karyotyping of the couple	A
Thyroid hormones	A
Androgens, LH, FSH in patients with irregular menstruations	B
APTT-/dRVVT/lupus anticoagulant	A
IgG and IgM anticardiolipin antibodies	A
Factor V Leiden mutation	A
Mannan-binding lectin	B
Maternal HLA-G and HLA-DR types	B

Note: A = value documented in many studies; B = value suggested in few but large studies; APTT = activated partial thrombin time; dRVVT = dilute Russel's viper venom time.

Tabla 1. Uptodate vol 13 nº 2. Estudio recomendado en el aborto de repetición.

Potential etiologic factors in the causation of recurrent pregnancy loss.

Factor	Association with RPL	Causation of RPL
Parental genetics	Definite	Definite
Uterine abnormalities	Definite	Probable
Uncontrolled thyroid disease	Probable	Probable
Uncontrolled diabetes	Probable	Probable
Polycystic ovary syndrome	Definite	Probable
Antithyroid antibodies	Doubtful	Doubtful
Antiphospholipid antibodies	Definite	Probable
Factor V Leiden mutation	Definite	Probable
Th1 cytokine bias	Probable	Probable
Increased NK cell cytotoxicity	Probable	Probable
Maternal HLA alleles	Probable	Probable
Parental HLA sharing	Doubtful	Doubtful

Note: RPL = recurrent pregnancy loss; Th1 = T helper 1; NK = natural killer; HLA = human leucocyte antigen

Tabla 2. Uptodate vol 13 nº 2. Potencial de los factores etiológicos en el aborto de repetición.

Recomendaciones del UPTODATE en el estudio de repetición

- Sonoalsterografía
- Analítica en día 3 de ciclo, FSH y estradiol, para valorar reserva ovárica, normal FSH<15 y estradiol >80Miu/ml)
- Anticardiolípina y anticoagulante lúpico, dos veces separadas de 6 –8 semanas.
- Estudio de trombofilia: factor V leiden, proteína C resistencia, déficit de proteína S y mutación de protrombina.
- Estudio tiroideo, TSH.
- Cariotipo.

No son útiles, cultivos vaginales de micoplasma ni clamidias, ANAS, screening de diabetes, estudio de inmunidad, tipaje HLA, estudio de la progesterona, ni biopsia endometrial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ole B. Christiansen, Anne-Marie Nybo Andersen. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss Fertility and Sterility Volume 83, Issue 4, Pages 821-1075 (April 2005)
2. UPTODATE vol 13 nº 2 Evaluation and management of couples with recurrent pregnancy loss.

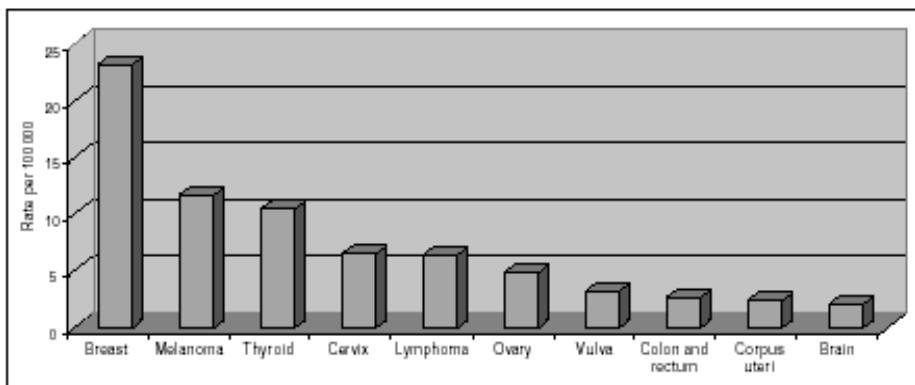
CONSERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Nerea Marín

La infertilidad representa una de las principales consecuencias a largo plazo de los tratamientos quimioterápicos y radioterápicos que afecta tanto a hombres como a mujeres. Este problema se plantea no sólo porque hoy en día existe una mayor incidencia de cáncer y la supervivencia en estos pacientes es alta, si no que nos encontramos con un número importante de pacientes oncológicos en edad reproductiva. Es en este contexto donde se plantea el reto de prevenir la infertilidad iatrogénica (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Incidencia de los cánceres más frecuentes en mujeres entre 15-35 años (2).

Figure 1. Incidence of the 10 most common cancer sites in women aged 15–39 years: US, 2002



Reproduced with permission [1]. Public-use data, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch.

Tabla 2. Cánceres más frecuentes en pacientes en edad reproductiva (3).

Cánceres en niños
Sarcoma de Ewing
Leucemias
Linfomas
Neuroblastomas
Tumor de Wilm
Tumores en adultos
Cáncer de pulmón
Cáncer de cérvix
Carcinoma colorrectal
Linfomas
Sarcomas

En esta revisión se ha tratado de describir primero las causas de la infertilidad (toxicidad gonadal) y en segundo lugar las alternativas disponibles hoy en día para prevenirla (demostradas y experimentales). En general en cualquier proceso oncológico y en particular en las neoplasias ginecológicas. Aunque principalmente se aborde la infertilidad femenina, se hará referencia a las opciones en el hombre.

TOXICIDAD GONADAL

La toxicidad gonadal trae como consecuencia un fallo ovárico precoz, que afecta a la mujer en su capacidad reproductiva, sufriendo las consecuencias de una deprivación hormonal prematura (osteoporosis...). El fallo ovárico precoz (FOP) viene determinado por diferentes y las siguientes:

1. Edad de la paciente
2. Tipo, dosis y número de ciclos del fármaco utilizado (QT), así como las asociaciones de quimioterápicos.
3. Campo de irradiación y dosis (RT).

1. EDAD

La edad es el factor aislado más importante. La gónada prepuberal se muestra más resistente a la quimioterapia fundamentalmente porque presenta un mayor número de folículos primordiales (mayor reserva), y está en reposo, es decir, las células no están en proceso de división, por lo que se ven menos afectadas por los agentes quimioterápicos. Chapman y cols observaron en un estudio publicado hace ya más de 20 años, que

las mujeres que recibían tratamiento para la enfermedad de Hodgkin, un 6% de las menores de 29 años desarrollaba FOP en comparación con el 96% de mujeres de más de 30 años (4).

2. TIPO DE FÁRMACO, DOSIS Y NÚMERO DE CICLOS

La toxicidad de los diferentes agentes quimioterápicos está bien estudiada, y es bien conocido que los agentes alquilantes son los más gonadotóxicos. En general, los diferentes fármacos utilizados se distribuyen en 3 grupos según el riesgo de gonadotoxicidad: bajo, intermedio y alto grado (Tabla 3).

Tabla 3. Gonadotoxicidad de los diferentes agentes quimioterápicos.

Bajo riesgo	
	Metotrexate
	5-Fluorouracil
	Actinomicina D
	Bleomicina
	Vincristina
	6-Mercaptopurina
Riesgo intermedio	
	Cisplatino
	Adriamicina
Alto riesgo	Agentes alkilatados
	Ciclofosfamida
	Busulfán
	Melfalan
	Mostaza nitrogenada

De todos éstos, el fármaco más estudiado es la ciclofosfamida, de manera que sabemos que la incidencia media de la amenorrea inducida por la quimioterapia, en tratamiento con ciclofosfamida, metotrexate y fluoracilo administrados durante un mínimo de 3 meses es del 68%, con un intervalo comprendido entre el 20% y el 100% dependiendo de los diferentes estudios.

Existe una relación directa, de forma que a mayor dosis de fármaco y cuantos más ciclos administrados, aumenta el riesgo de fallo ovárico precoz.

De nuevo refiriéndonos a la ciclofosfamida, sabemos que por encima de 40 años, la dosis necesaria para provocar un FOP es de 5,2 g, entre 30 y 39 años es de 9,3 g y sin embargo entre 20 y 29 años, es necesario administrar una media de 20,4 g. Estos datos demuestran así mismo la relación ya comentada entre el FOP y la edad (1).

En cuanto a las asociaciones de citostáticos, se conoce que existe una mayor gonadotoxicidad cuando se asocian que cuando se administran solos. Se ha estudiado la incidencia de FOP cuando se utilizan diferentes asociaciones de quimioterápicos para la misma enfermedad, como por ejemplo en el linfoma de Hodgkin: sabemos que la pauta MOPP (Metotrexate, vincristina, procarbazina y prednisona) es más agresiva que la pauta ABVD (adriamicina, bleomicina, vincristina y actinomicina). Mientras que la primera causa es en general un FOP en el 50% de los casos, la segunda, aplicada en pacientes menores de 25 años, no produce FOP (1).

En este sentido, existen tablas donde se relaciona la enfermedad con la pauta de tratamiento utilizada y el riesgo de FOP (Tablas 4 y 5).

Tabla I. Efectos de distintos agentes citotóxicos en la función ovárica				
Agente	Prepuberal	20 años	35 años	45 años
Dosis acumulada necesaria para causar FOP				
Ciclofosfamida	48 g	20-50 g	6-10- g	5 g
Melfaman	-	240 <mg/m ²	510 <mg/m ²	340 <mg/m ²
Busulfan	600 mg/m ²	600 <mg/m ²	600 <mg/m ²	
Corambucilo	3 <g	1,5 <g	1 <g	1 g
Mitomicina C	-	-	≥30 g	30 g
Irradiación	12 Gy	7 Gy	3 Gy	2 >Gy
Incidencia de FOP				
Ciclofosfamida 7,4 g/m ²	0%	0%	60%	-
Radioterapia (pélvica) 4-3 Gy	<10%	40%	90%	95%
Radioterapia (IT) (10Gy)	40%	75%	100%	100%
Probabilidad de FOP en mujeres posmenopáusicas tratadas con pautas quimioterápicas basadas en agentes alquilantes				
Pauta	Enfermedad	Ciclos/Dosis	Edad (años)	% FOP
MOPPd o MVPPd	Enfermedad de Hodgkin	6 ciclos; P = 6 g/m ²	25 35	15 85
MOPPd/ABVD	Enfermedad de Hodgkin	6 ciclos; P = 4,2 g/m ²	25	0
CyOPPd	Enfermedad de Hodgkin	Cy = 8 g/m ² ; P = 8 g/m ²	<24 >24	28 86
ChIVPPd/EVA	Enfermedad de Hodgkin	6-8 ciclos; P = 4 g/m ² Chl = 300 mg/m ²	25 36	0 100
Cy (solo) + TAPH	Anemia aplásica	Cy = 7,4 g/m ²	13-58	50
BuCy + HSCT	Leucemia	Bu = 600 mg/m ² Cy = 7,4 g/m ²	14-57	99
BuMI + HSCT	Varias	Bu = 600 mg/m ² Cy = 140 mg/m ²	9-17	100
FACy	Cáncer de mama	Cy = 13 g/m ²	<34 >39	0 100
CyMxF	Cáncer de mama	Cy = 34 g/m ²	<30 >35	0 100
CyAMx	Sarcoma	Cy = 5,3 g/m ²	<35 >40	0 100

Tabla 4. Riesgo de FOP según edad y esquema terapéutico (1).

Panel 2: Best assessment of risk of subfertility after current treatment for common cancers in childhood and adolescence

Low risk (<20%)

Acute lymphoblastic leukaemia
Wilms' tumour
Soft-tissue sarcoma: stage 1
Germ-cell tumours (with gonadal preservation and no radiotherapy)
Retinoblastoma
Brain tumour: surgery only, cranial irradiation <24 Gy

Medium risk

Acute myeloblastic leukaemia (difficult to quantify)
Hepatoblastoma
Osteosarcoma
Ewing's sarcoma: non-metastatic
Soft-tissue sarcoma: satage II or III
Neuroblastoma
Non-Hodgkin lymphoma
Hodgkin's disease: alternating treatment
Brain tumour: craniospinal radiotherapy, cranial irradiation >24 Gy

High risk (>80%)

Whole-body irradiation
Localised radiotherapy: pelvic or testicular
Chemotherapy conditioning for bone-marrow transplantation
Hodgkin's disease: treatment with alkylating-drugs
Soft-tissue sarcoma: satageIV (metastatic)
Ewing's sarcoma:metastatic

Tabla 5. Riesgo de subfertilidad según la enfermedad (5).

3. RADIOTERAPIA: CAMPO DE IRRADIACIÓN Y DOSIS

En cuanto a la administración de radioterapia, la gonadotoxicidad también se ve influida por la edad, la dosis absorbida, el campo de irradiación y el fraccionamiento o no.

La influencia de la edad es similar a los tratamientos con quimioterapia, de manera que el ovario prepúber es más resistente a la acción de la radioterapia, y con dosis menores de 7 Gy no aparecen alteraciones en la función ovárica, mientras que en mujeres adultas se produce un FOP con 6 Gy. Pero es interesante resaltar que la radioterapia produce otras alteraciones además del FOP que también afectan a las pacientes jóvenes. La radioterapia abdominalpélvica aplicada en la infancia produce una reducción del volumen, elasticidad y vascularización uterina que puede dar lugar, en la edad adulta, a alteraciones en la implantación, abortos de repetición, partos prematuros y retraso de crecimiento intrauterino. Este efecto de la radioterapia, al contrario que la gonadotoxicidad, es mayor cuanto más joven es la paciente (1) y existen múltiples estudios que demuestran que la radioterapia en pacientes adultas no aumenta el riesgo de aborto, bajo peso al nacer, malformaciones congénitas, alteraciones en el cariotipo ni de cáncer en el recién nacido (3).

En cuanto a la dosis de radioterapia, el *cut-off* de FOP es de 300 cGy. Por debajo de esta dosis, entre el 11 y 13% de las pacientes presenta FOP y por encima, el 60-63%.

El fraccionamiento de las dosis de radioterapia hace que cuanto mayor es el tiempo de fraccionamiento entre las dosis, menor es la afectación del ovario. En la tabla 6 se muestra la relación entre dosis absorbida, edad y fallo ovárico.

Tabla 6. Tomado de: Cuadernos de medicina reproductiva (1).

Dosis (Gy)	Fraccionamiento (días)	Esterilidad (%) <40 años	Esterilidad (%) >40 años
1,5	28	Alteraciones menstruales	Amenorrea
2,5-5	12-41	30	FOP*
5-8	30-55	60	FOP
5-8	28	70	FOP

Tabla I. Relación entre dosis absorbida de radiación y fallo ovárico (FOP).

Fuente: Damenwood MD, Grochow LB. Rertil Steril 1986;45:443-59

Cuando el ovario se encuentra dentro del campo de radiación, recibe el 100% de la dosis, y se observa FOP en el 68% de las pacientes, mientras que si está fuera, disminuye al 14%.

ESTRATEGIAS PARA PRESERVAR LA FERTILIDAD

Una vez planteado el problema, se trata de analizar las diferentes posibilidades para prevenirla, y en este sentido es importante diferenciar las opciones que están demostradas para preservar la fertilidad de aquellas que todavía están en estudio y que suponen el grupo más amplio. Se mencionan en la tabla 7 y se describen a continuación.

ALTERNATIVAS PARA CONSERVAR LA FERTILIDAD	
DEMOSTRADAS:	
En el varón:	- congelación de espermatozoides o tejido testicular
En la mujer:	- congelación de embriones - transposición ovárica
EXPERIMENTALES:	
En el varón:	- transplante de espermatogonias - inmunoterapia, inhibidores de apoptosis y terapia génica.
En la mujer:	<ul style="list-style-type: none"> - Quimioprofilaxis: - análogos de la GnRH - anticonceptivos - tratamientos antiapoptóticos - Criopreservación de ovocitos - Criopreservación de tejido ovárico

Tabla 7. Alternativas para conservar la fertilidad.

Aquí hacemos referencia a la infertilidad masculina, comentando que la incidencia de azoospermia en el hombre tras los tratamientos oncológicos tanto de quimioterapia como de radioterapia es mayor que la incidencia de FOP, pero la preservación de la fertilidad es más fácil que en la mujer. Se recomienda la congelación de semen previa al inicio del tratamiento y si esto no fuera posible, la congelación de tejido testicular por biopsia.

Transposición ovárica (1 y 3)

El FOP secundario a radioterapia pélvica puede ser evitado con la transposición ovárica. Esta técnica tiene su principal indicación en el cáncer de cérvix, vagina y/o recto y en el linfoma de Hodgkin, y su objetivo es alejar los ovarios del campo de radiación. Lo ideal es realizar la intervención por laparoscopia, colocando los ovarios lateralmente entre la bifurcación aórtica y el polo inferior del riñón. Se debe mantener su vascularización a través del pedículo principal del infundíbulo pélvico, y el punto de reposición se identifica con clips metálicos para facilitar su detección radiológica y los cálculos dosimétricos indicativos de la distribución topográfica de la dosis de radiación.

Las principales complicaciones que pueden darse son la aparición de quistes de ovario y el FOP por fenómenos de torsión y defectos de irrigación (en el 25-30% de los casos).

Las indicaciones de transposición ovárica deben limitarse a mujeres menores de 40 años, edad por debajo de la cual la ovariopexia ha demostrado claramente sus beneficios.

Congelación de embriones

La congelación de embriones supone hoy en día la técnica más eficaz para preservar la fertilidad de la paciente. Consiste en inducir una hiperestimulación, ovulación y captación ovocitaria para realizar una fecundación *in vitro* convencional (FIV) o una microinyección espermática (ICSI). Una vez obtenidos los embriones, se congelan para su posterior utilización cuando la paciente ha superado la enfermedad. La tasa de gestación por embrión transferido está entre el 15 y el 20% en general.

Pero esta técnica presenta varios problemas: en primer lugar, la situación emocional de la paciente no parece la idónea para plantearse el deseo gestacional. En segundo lugar, la necesidad de realizar una técnica invasiva que requiere un tiempo (mínimo de 60 días) que retrasaría el inicio del tratamiento oncológico, cosa que en la mayoría de los casos no es viable. Aún en el caso de que la paciente estuviera dispuesta y se pudiera demorar el tratamiento quimioterápico (por ejemplo, en el cáncer de mama que previamente requiere cirugía), se expondría a la paciente a altas dosis de estrógenos que podrían ser nocivas dependiendo del cáncer. En este sentido, hay líneas de investigación abiertas para poder estimular los ovarios con tamoxifeno en pacientes afectas de cáncer de mama.

Análogos de la GnRH

La utilización de esta medicación, se realiza en base a la teoría ya mencionada de que las células quiescentes son más resistentes a los agentes quimioterápicos que en general actúan sobre el ciclo celular activo. Lo que se trata es de intentar preservar la función ovárica induciendo un estado hormonal prepuberal con los a-GnRH.

En este punto, es importante aclarar que así como en animales se ha demostrado que los a-GnRH inhiben la deplección folicular producida por la quimioterapia, este hecho no está demostrado en adultos aunque los estudios realizados hasta ahora así lo indiquen.

Existen 2 ensayos clínicos publicados en la literatura cuyos autores defienden la utilización de los análogos:

En el estudio publicado por B.Pereyra y cols en 2001(6), se incluyen 17 pacientes distribuidos en 3 grupos: un grupo control (A) con 5 pacientes premenárquicas con tratamiento quimioterápico sin a-GnRH, un segundo grupo (B) con 12 pacientes en edad reproductiva con a-GnRH (acetato de leuprolida 3,75 mg im.) previos y mensualmente durante el tratamiento, y un tercer grupo (C) con 4 pacientes en edad reproductiva con QT **sin** a-GnRH. Todas las pacientes incluidas padecían un proceso neoplásico hematológico tratado con diferentes pautas de tratamiento que se describen en el ensayo. 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. En el grupo B, todas las pacientes recuperaron sus ciclos menstruales normales, en un tiempo entre 45 y 120 días desde la finalización del tratamiento con a-GnRH. En el tercer grupo, todas las pacientes presentaron amenorrea y FOP. En los 3 grupos se realizaron controles analíticos para comprobar el estado hormonal previo, durante y posterior a I tratamiento (LH,FSH y estradiol), así como controles ecográficos.

Estos autores concluyen que los a-GnRH suponen un instrumento terapéutico para proteger el ovario del daño causado por al quimioterapia y sugieren se utilice en todas las mujeres sometidas a este tipo de tratamientos.

Un ensayo clínico realizado por Blumenfeld (7) incluye 2 grupos a estudio, un grupo tratamiento con 60 mujeres a las que se administra a-GnRH (triptorelina 3,75 mg im., Decapeptyl®) previos y durante el tratamiento, y un grupo control con 60 mujeres. La única diferencia significativa radicó en la incidencia de FOP y amenorrea hipergonadotrópica (56,5% frente a 4,3%; P<0,01) (Tabla 8).

Tabla 8. Resultados del estudio de Blumenfeld.

Comparación de los datos clínicos y la tasa de fallo ovárico precoz (FOP) en dos grupos de mujeres jóvenes sometidas a quimioterapia con o sin co-tratamiento con GnRH-a			
	GnRH/quimioterapia	Quimioterapia	Valor P
Pacientes (total)	51	48	ND
Pacientes evaluables	46	46	ND
Enfermedad de Hodgkin	31,./51 (61%)	29/48 (60,5%)	ND
Linfoma no hodgkiniano	20/51 (39%)	19/48 (39,5%)	ND
Edad	15-40	14-40	ND
Radioterapia	30/46 (65%)	29/46 (63%)	ND
Dosis de radiación (cGy)	2320±11521	1882±1993	ND
Embarazo	15 de 9 mujeres	12 de 7 mujeres	ND
Edad de mujeres embarazadas en quimioterapia (años)	18-30	16-21	ND*
Función ovárica cíclica	44/46 (95,5%)	20/46 (43,5%)	<0,01
FOP	2/46 (4,3%)	24/46 (65,5%)	<0,01

Los autores concluyen que esta diferencia puede sugerir una prolongación de la fertilidad producida por el tratamiento adyuvante de los a-GnRH en pacientes con QT.

Este mismo autor en un capítulo publicado en Cuadernos de Medicina Reproductiva en 2005(1), recomienda la utilización de los antagonistas de la GnRH por lo menos al inicio del tratamiento para evitar el efecto de estimulación ovárica que se produce con los análogos durante los primeros 7-10 días y que podría aumentar la susceptibilidad del ovario al efecto gonadotóxico de la quimioterapia. Así mismo recalca la importancia de la necesidad de realizar más estudios experimentales, pero recomienda el uso de los a-GnRH.

Mencionar también la publicación de varios ensayos clínicos realizados con análogos donde se presentan unos índices de recuperación de niveles hormonales al estado pre-tratamiento superior al esperado en mujeres que reciben quimioterapia, pero son meramente descriptivos (8-10).

En este momento hay diversos estudios en marcha con a-GnRH que preveen publicar sus resultados en 2006.

Anticonceptivos

Basándose en la misma teoría de que la quimioterapia actúa fundamentalmente los folículos en proceso madurativo, los anticonceptivos se han utilizado ampliamente en pacientes en edad reproductiva con procesos oncológicos. La mayoría de la literatura publicada hace referencia a pacientes con procesos hematológicos, y aunque en general no se recomienda el uso de los ACO de manera protocolizada, hay estudios que demuestran una menor incidencia de FOP en pacientes con dicho tratamiento adyuvante a la quimioterapia.

Como ejemplo, citar (el estudio publicado por el grupo alemán) para el estudio del linfoma de Hodgkin en 2005 (10), en el que se describe la influencia de la edad, el estadío del Hodgkin, el esquema de tratamiento utilizado y el uso o no de anticonceptivos durante el tratamiento. Entre otras muchas conclusiones, los autores demuestran la influencia de todos los factores mencionados como factores pronósticos independientes en la aparición de una amenorrea secundaria.

Criopreservación de ovocitos

La congelación de ovocitos es una técnica que se realiza desde hace tiempo, y el primer caso publicado de un bebé nacido de ovocitos congelados se remonta a 1986. Hasta ahora hay unos 100 nacidos vivos de ovocitos congelados y la tasa de gestación por ovocito congelado es de entre 3% y 4%. Esto supone que se necesitan unos 25 ovocitos para conseguir una gestación. Teniendo en cuenta que sólo el 40% de los ovocitos sobrevive al proceso de congelación y de estos solo progresan tras la descongelación el 20% (1), se necesita un número altísimo de ovocitos para conseguir un embarazo. Por esta baja tasa de gestación y por las dudas sobre el posible daño sobre el material genético del ovocito en el proceso de congelación-descongelación, la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva aconseja no ofrecerlo como método de preservar la fertilidad (12).

Esta técnica también tiene el inconveniente de que precisa tiempo para la estimulación ovárica y captación de ovocitos previa al tratamiento oncológico.

Criopreservación de tejido ovárico

Es una técnica experimental que debe considerarse según los diferentes autores, dentro de las líneas de investigación en terapia tisular tales como el transplante de islotes pancreáticos.

Una vez se ha congelado el tejido ovárico, se puede realizar un autotransplante ortotópico, volviendo a ponerlo en su ubicación original, o un autotrasplante heterotópico, a otra localización anatómica diferente en el donante. Una tercera opción consiste en el xenotransplante (transplante del tejido ovárico congelado a ratones con SCID (síndrome de inmunodeficiencia severa combinada)).

Es interesante reseñar los 2 casos descritos en los que se ha conseguido un embrión mediante esta técnica: Oktay en el 2001 (13) publicó el primer caso en el que se consiguió ovulación tras el transplante de tejido ovárico al antebrazo. Este mismo autor, publicó el caso de una paciente con cáncer de mama a la que se le realizó un autotransplante de tejido ovárico heterotópico en la pared abdominal. Tras 8 ciclos de estimulación ovárica y la obtención de 20 ovocitos, se consiguió un embrión que no fue viable (14)

Sin embargo, es Donnez quien publica el primer caso de un recién nacido tras autotransplante de tejido ovárico ortotópico (1). Se trata de una paciente a la que se realiza una anexectomía izquierda con posterior congelación de tejido ovárico en 1997, previamente al tratamiento con QT por un linfoma de Hodgkin. Esta paciente se quedó en amenorrea y recibió tratamiento con THS entre 1998 y 2001, año en que interrumpió este tratamiento por deseo gestacional. La paciente permanecía en FOP, por lo que se reimplantó el tejido ovárico congelado y en 5 meses recuperó la función hormonal y el ciclo menstrual. Tras 11 meses tuvo una gestación espontánea que llegó a término. Hay autores que critican que la gestación pudo ser gracias al ovario derecho que no había sido extirpado. La polémica está servida.

Dado que se trata de una técnica experimental no exenta de riesgos, las diferentes sociedades médicas aconsejan su utilización únicamente dentro de ensayos clínicos, y en este sentido, el Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos del Reino Unido elaboró unos criterios para la congelación de tejido ovárico: edad <30 años, no QT ni RT previas, riesgo alto de FOP (teniendo en cuenta el tratamiento recibido), no descendencia previa, la firma de un consentimiento informado y serologías para HIV y hepatitis negativas.

OPCIONES PARA PRESERVAR LA FERTILIDAD EN PACIENTES CON NEOPLASIAS GINECOLÓGICAS (1,16,17)

En este apartado se describen las posibles alternativas al tratamiento convencional en procesos neoplásicos ginecológicos en aras de preservar la fertilidad.

1. Cáncer de cérvix

Se estima que un 10-15% de los cánceres de cérvix se diagnostican en pacientes en edad reproductiva. Se plantean las opciones de tratamiento dependiendo del estadiaje (FIGO):

IA1: conización con bisturí frío **con** bordes quirúrgicos libres, no invasión del espacio linfovascular y legrado endocervical negativo.

IA1: con afectación del espacio linfovascular, IA2 y IB: posibilidad de realizar una traquelectomía radical. La técnica consiste en realizar primero una linfadenectomía pélvica por laparoscopia con intraoperatoria de los ganglios y si éstos son negativos se realiza la traquelectomía, extirmando el cérvix y tejidos paracervicales, dejando 1 cm de cérvix por debajo del istmo y dejando un cerclaje. Se exigen 5-8 mm de tejido libre de tumor en la pieza quirúrgica.

Los criterios para poder realizar esta técnica quirúrgica se describen en múltiples publicaciones e incluyen:

- deseo preservar fertilidad
- no evidencia clínica de infertilidad (relativa)
- Estadio IA2 o IB
- lesión <2cm
- no adenocarcinoma (relativa)
- no invasión del espacio capilar
- afectación endocervical limitada (colposcopia)
- no afectación ganglionar
- no infiltración estromal profunda

TABLE 3

Obstetric outcome of vaginal radical trachelectomy.

	Study (reference)					
	Mathevet et al. 2003 (23) (n = 96)	Plante et al. 2004 (24) (n = 72)	Steed and Covens 2003 (25) (n = 93)	Shepherd et al. 2001 (27) (n = 30)	Burnett et al. 2003 (19) (n = 19)	Schlaerth et al. 2003 (17) (n = 10)
Attempt to conceive	42	42	39	13	4	4
Total no. pregnancies (no. of women)	56 (33)	48 (31) ^a	22 (18)	14 (8)	4 (3)	4 (4)
Live birth	34	28	18	9	2	2
Neonatal death	N/A	2	0	0	0	0
First trimester miscarriage	9	8	2	3	0	0
Voluntary abortion	3	2	0	0	0	0
Second trimester miscarriage	8	2	2	1	1	2
Unable to conceive	9	N/A	9	3	N/A	N/A

Note: Data are presented as n, unless otherwise specified. N/A = not applicable.

^a Eight patients with ongoing pregnancy.

2. Adenocarcinoma de endometrio

Aunque se trata de una enfermedad que afecta fundamentalmente a mujeres en edad postmenopáusica, entre un 2% y 14% de los casos se dan en pacientes < 45 años.

El tratamiento conservador se basa en la sensibilidad hormonal de este tipo de cáncer, e incluye gestágenos, análogos de la GnRH e inhibidores de la aromatasa. Los más frecuentemente empleados son los gestágenos, acetato de medroxipogesterona entre 200 y 600 mg/día, consiguiéndose la mayoría de las respuestas tras 3-6 meses de tratamiento.

En general, los criterios para poder plantear un tratamiento conservador son:

- edad reproductiva y deseo de fertilidad
- estadio IA (por RMN)
- endometrioide bien diferenciado (G1)
- no evidencia de metástasis linfáticas (técnicas de imagen)
- no contraindicaciones al tratamiento
- conocimiento de la paciente de los riesgos, limitaciones y necesidad de seguimiento estricto.

En la actualidad no existen datos suficientes para extraer conclusiones sobre la dosis óptima, duración, seguimiento y resultados obstétricos del procedimiento conservador.

TABLE 4 Outcome of conservative treatment of endometrial adenocarcinoma with progestins.						
Study (reference)	n	Treatment	Duration	Regression (n)	Recurrence (n)	Pregnancy (n)
Kim et al. (cases) 1997 (43)	7	Megestrol acetate (160 mg/d)	3 mo	4	2	0
Kim et al. 1997 (literature review) (43)	14	Megestrol acetate or MPA	Up to 1 y	9	1	3
Randall and Kurman 1997 (38)	12	Megestrol acetate or MPA	3-18 mo	9	1	3
Kaku et al. 2001 (44)	12	MPA 200-800 mg/d	2-14 mo	9	2	2
Wang et al. 2002 (51)	9	Megestrol acetate and/or tamoxifén	N/A	8	4	4
Gotlieb et al. 2003 (45)	13	Megestrol acetate or MPA	3.5 mo	13	6	3

Note: MPA = medroxyprogesterone acetate; N/A = not applicable.
Liu: Fertility preservation for gynecologic cancers.

3. Cáncer de ovario

Dentro de este apartado, las consideraciones cambian según se trate de un carcinoma epitelial invasivo, un tumor *borderline* o un tumor germinal.

En el carcinoma epitelial invasivo, se puede plantear un tratamiento conservador extrayendo únicamente el ovario afecto cuando se trate de tumores bien diferenciados (G1) en estadio IA o IB, en pacientes jóvenes con deseo reproductor. Esta situación clínica es muy poco frecuente (alrededor de un 3,5% de los casos de carcinoma epitelial), por lo que existen pocos datos con los que poder sacar conclusiones.

TABLE 5

Obstetric outcome with epithelial ovarian cancer patients treated conservatively.

Study (reference)	% successful pregnancy (n achieved/n attempted)	Outcome items				
		Term deliveries	Miscarriage	Ectopic pregnancy	Elective terminations	Congenital anomaly
Colombo et al. 1994 (66)	100 (25/25)	16 (one twin)	4	2	4	0
Zanetta et al. 1997 (65)	56 (20/36)	17	4	2	4	0
Duska et al. 1999 (60)	33.3 (2/6)	2	0	1	0	0
Morice et al. 2001 (69)	22.2 (4/18)	3	1	0	0	0
Schilder et al. 2002 (67)	71 (17/24)	26 ^a	5	0	0	0

Note: Values are n unless otherwise specified.
^a One patient with ongoing pregnancy.

Lisa: Fertility preservation for gynecologic cancers.

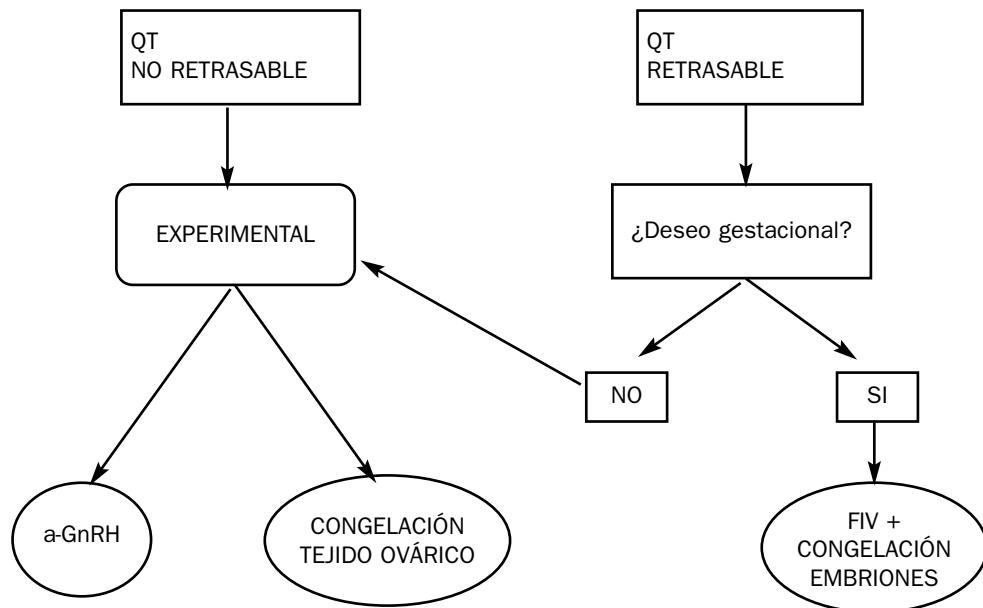
El caso del tumor *borderline* es muy diferente principalmente por su incidencia en mujeres en edad reproductiva y su buen pronóstico (S 90% a los 5 años). Los trabajos que han estudiado el tratamiento conservador en estas pacientes, presentan resultados aceptables en cuanto a la evolución de la enfermedad (comparando con el tratamiento radical) y resultados obstétricos. Aunque las recurrencias son mayores con el tratamiento conservador, la tasa de muertes atribuible a la enfermedad es igual en ambos tipos de tratamiento. Hoy en día, se acepta en la mayoría de los centros realizar una cirugía conservadora en el caso de un tumor *borderline* de ovario, incluso se pone en duda la necesidad de realizar un estadioje quirúrgico completo.

En el caso de los tumores germinales, los estudios realizados en pacientes afectas tratadas con cirugía conservadora, muestran unas tasas de supervivencia similares a las pacientes tratadas con cirugía radical, por lo que es estos casos en pacientes en edad reproductiva, está indicado realizar un tratamiento que preserve la fertilidad.

RECOMENDACIONES

Una vez revisada la literatura al respecto, queda claro que lo primero que hay que hacer es informar a los pacientes del riesgo de FOP y azoospermia que conlleva su enfermedad y el tratamiento que van a recibir. Para ello, es importante que exista colaboración entre oncólogos y ginecólogos para valorar todas las variables que hemos mencionado intervienen en la pérdida de la fertilidad.

Con el intento de ofrecer las diferentes opciones disponibles, se plantea un esquema de actuación en base a algoritmos publicados por diferentes autores:



En el caso del hombre, tendremos que informar de la posibilidad de congelar semen o tejido testicular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cáncer y Reproducción. Prof J.Schneider.Cuadernos de Medicina Reproductiva. Volumen 11. Numero 2. 2005
2. Fertility preservation options for female patients with malignancies. Seli E. and Tangir J. Curr Opin Obstet Gynecol 2005; 17:299-308.
3. Ovarian function preservation in the cancer patient.T.Facone MD et al. Fertility and sterility. 2004; 81:243-257.
4. Chapman RM et al. Cytotoxic induced ovarian failure in women with Hodgkin's disease.JAMA 1979; 242:1877-81.
5. Fertility preservation for young patients with cancer:who is at risk and what can be offered?. WHB Wallace et al. Lancet Oncol 2005; 6,209-218.
6. Fertility preservation in female patients. M.Sommerzet and K.Oktay. Human Reproduction uptodate. 2004; 10:251-266.
7. Use of GnRH analogues for functional protection of the ovary and preservation of fertility during cancer treatment in adolescents: a preliminary report. Pereyra Pacheco et al. Gynecologic Oncology 2001; 81:391-397.
7. Fertility after treatment for Hodgkin's disease. Blumenfeld et al. Annals of Oncology 13 (suppl 1):138-147, 2002.

8. Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young, early breast cancer patients. *Annals of oncology*. 2006; 17(1):74-78.
9. LH-RH analogues as ovarian protection during adjuvant chemotherapy of premenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 82(supplement 1):S32-33.
10. Goserelin as ovarian protection in the adjuvant treatment of premenopausal breast cancer: a phase II pilot study. *Anti-cancer Drugs* 2002; 13:417-424.
11. Secondary amenorrhea after Hodgkin's disease is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen and the use of oral contraceptives during therapy: a report from German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:7555-7564.
12. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. The ethics committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertility and Sterility* 2005; 83:1622-1628.
13. Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. Oktay K et al. *JAMA* 2001; 286:1490-93.
14. Ovarian tissue banking for cancer patients. Oktay K and Sonmezler M. *Human Reproduction* 2004; 19:477-480.
15. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Donnez et al. *Lancet* 2004; 364:1405-1410.
16. Highlights of COGI 2005. Peter Kovaks MD. *Medscape Ob/Gyn & Women's Health*. 2005; 10(1).
17. Fertility sparing options for patients with gynecologic malignancies. Mario M. Leitao et al. *The Oncologist* 2005; 10:613-622.
18. Innovations infertility preservation for patients with gynecologic cancers. Liou et al. *Fertility and Sterility* 2005; 84 (6).
19. Female fertility after cytotoxic therapy-protection of ovarian function during chemotherapy of malignant and non malignant diseases. Mattle V et al. *Eur J Haematol* 2005; 75 (suppl 66): 77-82.
20. Fertility preservation and pregnancy outcome after malignancy. Falcone T. and Bedaiwy M.A. *Curr Opin Obstet Gynecol* 17:21-26. 2005
21. Ovarian tissue banking for cancer patients: is ovarian cortex cryopreservation presently justified?. Revel A. and Schenker J. *Human Reproduction* 2004; 19(8): 14-19.
22. Treatment of gonadal damage in recipients of allogenic or autologous transplantation for haematological malignancies. Chatterjee et al. *Bone Marrow Transplantation* 2002; 30:629-635.
23. Ovarian cryopreservation vs ovarian suppression by GnRH analogues: primus non nocere. Blumenfeld Z. *Human Reprod*. 2004; 19(8):1924-1925

24. Young women exposed to gonadotoxic chemotherapy. Blumenfeld. Curr Opin Obstet Gynecol 2003; 15:359-370.
25. Advanced indications for gonadotropin releasing hormone analogues in gynecological oncology (review). Michiyo Sugiyama et al. International Journal of Oncology 2003; 23:445-452.
26. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation. The Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Fertility and Sterility. 2004; 82.

MENOPAUSIA Y THS. REVISIÓN

Amaia Oyarzabal

CONCEPTOS

Menopausia: cese definitivo de la menstruación. Según la SEGO se considera a partir de los 12 meses de amenorrea.

Climaterio: período entre la madurez sexual y la senectud, en el que desaparece la función reproductiva y se producen variaciones hormonales que conllevan cambios en el aparato genital y en la esfera social, psíquica y sexual. Abarca 3 períodos:

- *Premenopausia*: comienza con los cambios en el ciclo menstrual y endocrinos (\downarrow FSH y LH normal).
- *Perimenopausia*: regresión ovárica con signos clínicos y endocrinos (\downarrow FSH y LH y \downarrow estradiol) hasta el cese de la regla.
- *Postmenopausia*: pueden quedar folículos capaces de producir hormonas pero no de ovular (\downarrow FSH y LH $>40\text{mU/ml}$ y \downarrow estrógenos $<20\text{pg/ml}$).

Menopausia precoz o fallo ovárico prematuro: cese de las reglas antes de los 40 años.

MENOPAUSIA

La menopausia ocurre secundaria a una pérdida de folículos ováricos programada genéticamente. La media de edad es 51 años. La edad se reduce en 2 años en mujeres fumadoras y también tiende a adelantarse en nulíparas y en mujeres con ciclos muy regulares.

Las menstruaciones desaparecen y cesa la actividad de los folículos ováricos y así se eleva las concentraciones de FSH y LH. El ovario continua con la secreción de andrógenos debido al elevado nivel de LH. El origen de la mayor parte de los estrógenos en la mujer postmenopáusica proviene de la aromatización periférica de la androstenediona ovárica y suprarrenal. Así el estrógeno predominante es la estrona, que es menos potente que el

estradiol. La cantidad de esta conversión periférica determinará en parte, la necesidad o no de THS. La deficiencia estrogénica determinará la presencia de la sintomatología clínica, de mayor o menor intensidad:

Síntomas a corto plazo:

1) **Sofocos:** el más común de los síntomas, que afecta al 75% de las postmenopáusicas. Principal motivo de consulta de las mujeres. Hay grandes diferencias raciales siendo mucho más frecuente en occidente que en las mujeres asiáticas (10%). Constituye una disfunción del hipotálamo con descenso brusco en el umbral del centro termorregulador. El tratamiento más eficaz son los estrógenos.

2) **Trastornos del sueño y depresión:** asociados a fatiga, irritabilidad, dificultad en la concentración, trastornos emocionales...

3) **Cambios urogenitales:**

- *Disfunción sexual:* la deficiencia estrogénica produce una disminución del flujo sanguíneo en vulva y vagina. Esta es la principal causa de déficit de lubricación vaginal y disfunción sexual de las postmenopáusicas. (Además en animales se ha demostrado que la deficiencia estrogénica produce una neuropatía del nervio pudendo, lo cual se podría dar también en mujeres. La neuropatía parece totalmente reversible con la terapia con estrógenos). La atrofia y la sequedad vaginal también contribuyen a la dispareunia y así a la reducción de la actividad sexual. Esto se puede tratar con estrógenos sistémicos, vaginales o con la combinación de los dos.

La producción de andrógenos declina también con la menopausia y puede provocar una disminución de la libido. Sin embargo los efectos de una terapia con andrógenos en las menopáusicas para corregir la disfunción sexual, ha sido estudiada en varios trabajos presentando resultados conflictivos.

- *Incontinencia urinaria:* la deficiencia estrogénica produce una atrofia de las capas de la uretra. Esto predispone tanto a la IOE como a la IOU. También contribuyen otros factores como la atrofia del trigono vesical y la disminución de la sensibilidad de los receptores βadrenérgicos del cuello vesical y del esfínter uretral. Esto se trata con estrógenos sistémicos o vaginales.

- *Infecciones del tracto urinario:* las infecciones urinarias recurrentes son un problema frecuente de estas mujeres. A la atrofia vesical se le asocia el aumento del pH vaginal secundario al hipoestronismo. Lo cual altera la flora vaginal.

4) **Cambios en tej. conectivo:** el déficit de estrógenos reduce el contenido de colágeno de la piel y de los huesos lo que provoca una aceleración del envejecimiento cutáneo, disminución de la flexibilidad...

Síntomas a largo plazo:

1) **Osteoporosis:** una consecuencia a largo plazo del hipoestronismo es el desarrollo de osteoporosis y fracturas. Alrededor de los 50, con la llegada de la menopausia y la deficiencia estrogénica, aumenta el remodelado óseo, con una pérdida de masa ósea que supera a la formación.

El tipo de fractura más frecuente es el aplastamiento vertebral, representando el 50% del total de las fracturas. Estas fracturas son las responsables de la pérdida de altura, dolores crónicos de espalda y cifosis dorsal.

El tratamiento con estrógenos previene esta pérdida rápida de calcio del esqueleto, mejora la flexibilidad y previene o retrasa las fracturas, aunque hoy en día no se considera fármaco de primera línea para el tratamiento de la osteoporosis.

- 2) **Enfermedad cardiovascular:** La incidencia de infartos de miocardio en mujeres, aunque menor que en los hombres, aumenta drásticamente tras la menopausia. A pesar de esta observación que nos obliga a pensar en el efecto cardioprotector de los estrógenos, ésto no ha sido confirmado en los últimos estudios. El estudio WHI (donde valoran estrógenos como prevención 1^a) y el HERS (estrógenos como prevención 2^a), concluyen que la terapia con estrógenos-progestágenos no tiene efecto cardioprotector y que incluso puede ser perjudicial.
- 3) **Demencia:** la terapia con estrógenos parece prevenir o retrasar la aparición de demencia. Hay estudios que demuestran una reducción del 30% del riesgo de Alzheimer con terapia estrogénica o un efecto neutral; no hay estudios que muestren un efecto negativo. Un mecanismo potencial para esto, puede ser el aumento de flujo sanguíneo cerebral que producen los estrógenos.

RECOMENDACIONES PARA LA THS

Sabemos que los estrógenos son el tratamiento más eficaz para aliviar los síntomas menopáusicos por los que consultan las mujeres: sofocos, sequedad vaginal, síntomas urinarios, labilidad emocional, etc. En las últimas dos décadas, hemos usado la THS tanto a corto plazo para estos síntomas, como a largo plazo (>5años) para prevención de enfermedades, especialmente las cardiovasculares y la osteoporosis. Sin embargo, estudios recientes, a pesar de confirmar el efecto protector sobre el hueso, no confirman el efecto cardioprotector, por lo menos con una combinación particular de E y P. Los estudios WHI y HERS que sugieren que la terapia combinada continua con estrógenos conjugados (0,625mg/día) y acetato de medroxiprogesterona (2,5mg/día) es inefectivo tanto como prevención 1^a como 2^a de enf. cardiovasculares, incluso aumenta ligeramente el riesgo cuando se usa como prevención 1^a. Hay una rama del estudio WHI, donde se trataba a las mujeres sólo con estrógenos, donde no se encontró una reducción del riesgo de enf. cardiovasculares, pero tampoco un aumento del mismo.

Es importante recalcar el tipo de hormonas que se usaron en estos estudios, y que no se sabe si con otros preparados u otros regímenes, tendríamos los mismos riesgos cardiovasculares o de cáncer de mama.

Estudio WHI (*Women's Health Initiative*)

Es un ensayo clínico realizado en mujeres postmenopáusicas sanas, con edades comprendidas entre 50-79 años, que se esperaba finalizar en el 2005. Pretendían evaluar la THS como prevención primaria de enf. cardiovasculares. Incluía 2 ramas con tratamiento diferente:

- Terapia continua con estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona (16.000 mujeres)
- Terapia sólo con estrógenos, en mujeres histerectomizadas (11.000 mujeres)

Sin embargo, la rama que usaba terapia continua con E y P se paró antes, en julio de 2002, debido al aumento del riesgo observado para enf. coronarias, tromboembolismos y cáncer de mama tras un seguimiento de 5,2 años. Aunque también se observó una reducción del riesgo de fracturas vertebrales y del cáncer de colon, estaba claro que en estas mujeres los riesgos del tratamiento superaban los beneficios.

A este estudio se le ha criticado la media de edad de las mujeres: 63 años (mayor a la media habitual de usuarias de THS). Se ha sugerido que a esta edad la lesión vascular ya existe y que la administración de E puede contribuir a desestabilizar la placa arteriosclerótica.

La otra rama, sólo E, se paró en febrero de 2004 sin encontrar un aumento de riesgo de enf. coronaria ni de cáncer de mama (en realidad se observó una posible reducción de riesgo de cáncer de mama).

Hay que recalcar que el riesgo absoluto de tener un evento adverso (cáncer de mama o una complicación cardiovascular) en mujeres que toman terapia combinada con estrógenos equinos y MPA es extremadamente bajo: 19 eventos adicionales por año, por 10.000 mujeres tratadas. El riesgo absoluto es incluso menor en mujeres postmenopáusicas más jóvenes.

Las diferencias encontradas entre las dos ramas del WHI con respecto a enf. coronarias y cáncer de mama, sugieren que la progesterona juega un papel importante en el aumento del riesgo de estas 2 patologías.

Estudio HERs

Es un ensayo clínico donde evaluaron la THS como prevención secundaria de enf. cardiovasculares, se observó que un tratamiento continuo con E y P durante 6,8 años, en mujeres postmenopáusicas con historia de enf. coronaria, no disminuyó el riesgo de una nueva enf. coronaria, es decir que es inefectiva como prevención 2^a.

RECOMENDACIONES

La terapia continua con **E+P** no parece proteger frente a enf. cardiovasculares y aumenta el riesgo de cáncer de mama. La terapia con **estrógenos solo**, tampoco parece ser cardioprotector pero no parece que aumente el riesgo de cáncer de mama. En cuanto a la osteoporosis, las 2 terapias parecen proteger frente a dicha patología (al igual que los bifosfonatos y el raloxifeno). En conclusión, decir que la **indicación principal de los estrógenos (solos o asociados a progestágenos)** debe de ser el control de los síntomas climáticos, es decir, **tratamiento sintomático**. No usarlos como prevención 1^a o 2^a de enf. cardiovasculares; no usarlos como 1^a elección para prevención de osteoporosis; ni tampoco como prevención de demencia (todavía no hay evidencia suficiente).

MANEJO DE LOS SÍNTOMAS CLIMATÉRICOS

La terapia con estrógenos se considera el gold standard para el alivio de los síntomas menopáusicos, así es una opción razonable para la mayoría de estas mujeres, con la excepción de las que presentan historia de cáncer de mama, enf. coronaria, TVP o aquellas con alto riesgo de tener alguna de estas complicaciones. Así, en mujeres sanas, el riesgo absoluto de tener una complicación con la THS es extremadamente bajo:

- Se ha calculado que el riesgo absoluto de una mujer de 50 años en tratamiento con E+P, de tener un efecto adverso (enf. coronaria, TVP o cáncer de mama) es de 1/1000 con 1 año de tto. y de 1/200 con 5 años de tto.

Así, la terapia con estrógenos se debería de usar durante el menor tiempo posible, teniendo en cuenta la sintomatología, la edad y la calidad de vida de la mujer. Sólo en una minoría de mujeres se podría considerar la THS como terapia de larga duración: en aquellas en las que persiste clínica severa tras la retirada de la terapia.

En el estudio WHI, el riesgo de cáncer de mama con la terapia E+P, no empezó a aumentar hasta pasados los 4 años de tto. Sin embargo, el hallazgo de mamografías anormales era más frecuente en el grupo con THS. Por lo que realizar mamografías de control y exploración mamaria es esencial en mujeres con THS, a pesar de que se use durante poco tiempo.

En terapias sólo con estrógenos, la hiperplasia endometrial y el cáncer pueden aparecer hasta con sólo 6 meses de tto, por lo que es obligatorio el tto. combinado E+P en mujeres no hysterectomizadas.

Los estrógenos se podrían dar también como prevención de osteoporosis en mujeres seleccionadas que no toleren los bifosfonatos o el raloxifeno (nunca como 1^a elección).

PREPARADOS COMERCIALES

1) Estrógenos naturales y semisintéticos:

a) PARCHES:

- *Absorlent matrix*: estradiol. Parche/ 3-4 días.
- *Alcis*: estradiol. Parche/ 3-4 días.
- *Demestril*: estradiol. Parche/ 3-4 días.
- *Endomina*: estradiol. Parche /3-4 días.
- *Evopad*: estradiol. Parche / 3-4 días.
- *Estroffik*: hemihidrato estradiol. Parche/3-4 días.
- *Cliogan parches*: estradiol. Parche/ semana.
- *Dermestril septem*: estradiol. Parche/semana.
- *Estraderm matrix*: estradiol. Parche/semana.
- *Progynova parches*: estradiol. Parche/semana.

b) COMPRIMIDOS:

- *Equin 0,6*: estrógenos equinos conjugados. 1-2 comp./día durante 25-28 días +/- progestágenos en los últimos 10-13 días el ciclo.
- *Premarin grageas*: estrógenos conjugados. 1/día.
- *Meriestra*: valerato de estradiol. 1-2 mg/día según clínica.

c) COMPRIMIDO VAGINAL:

- *Vagifen*: hemihidrato estradiol. comp.de 25_g.
 - Dosis inicial: 1/día x 2 semanas.
 - Dosis mantenimiento: 1comp. 2 veces/semana.
- *Ovestinon*: estriol. comp. vaginal, crema u óvulo vaginal.
 - Dosis inicial: 4-8 mg/día x 2-3 semanas.
 - Dosis mantenimiento: 1-2 mg/día.

d) CREMA VAGINAL:

- *Ovestinon*: estriol.
- *Colpotrofin*: promestrieno. 1-2 aplicaciones/día.

e) GEL:

- *Oestraclin*: estradiol. 1 medida del aplicador extender sobre superficie cutánea amplia.

2) Progestágenos:

- PROGESTERONA NATURAL MICRONIZADA:

- *Progeffik 200mg.oral*: Pauta continua: 100mg/día
Pauta cíclica: 200mg/ día durante 12 días al mes.
- *Utrogestan 100-200 mg*: Pauta continua: 100mg/día
Pauta cíclica: 200mg/ día durante 12 días al mes

3) Estrógenos y progestágenos asociados:

a) E + ACETATO MEDROXIPROGESTERONA:

- *Perifem*: valerato estradiol + MPA.
 - 1 comp./día durante 21 días + 7 días de descanso.
- *Premelle/Premelle cíclico*: estrógenos conjugados + MPA.
 - Continuo: 1comp. + 1 gragea al día.
 - Cíclico: 1comp./día 28 días + 1 gragea/día desde 15-28 día del ciclo.

b) E + ACETATO CIPROTERONA:

- *Clisin*: valerato estradiol + acetato ciproterona.

1 gragea blanca 11 días +1 gragea 10 días +7días descanso.

c) E + LEVONORGESTREL:

- *Auroclim*: valerato estradiol + LNG

1 gragea blanca 16 días + 1 gragea rosa 12 días.

- *Nuvelle*: valerato estradiol + LNG

d) E + NORETISTERONA:

- *Absorlent plus*: parches transdérmicos. Estradiol + noretisterona.

Parche A 2 veces/semana (2 semanas) + parche B

2 veces/semana (2 semanas).

- *Merigest*: valerato estradiol + noretisterona.

1 comp/día sin descanso.

- *Merigest sequi*: 1-2 mg. valerato estradiol + noretisterona.

1comp azul/día 16 días + 1 comp. blanco/día 12 días.

e) E + ACETATO NORETISTERONA:

- *Activelle*: hemihidrato estradiol + acetato noretisterona.

1comp/día.

- *Estracomb*: parches transdérmicos. Estradiol + acetato noretisterona.

Parche A 2 veces/semana (2 semanas) + parche B

2 veces/semana (2 semanas).

- *Trisequens*:hemihidrato estradiol+acetato noretisterona. Perimenopausia

1 comp azul/día 12 días + 1 comp blanco/día 10 días + 1 comp. rojo/día 6 días.

f) E + DIENOGEST:

- *Climodien*: valerato estradiol + dienogest.

1 comp/día durante 28 días.

Diferencia entre ACO y THS: el tipo de hormonas que se usan. En los ACO se usa generalmente el etinilestradiol, estrógeno sintético, ya que se necesita estrógenos con potencia suficiente como para bloquear la secreción de gonadotrofinas. Mientras en la THS, basta con estrógenos naturales, como el estradiol.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Aunque no sabemos si con dosis más bajas de E y P hay menor riesgo de cáncer de mama o enf. cardiovasculares, se recomienda el uso de la menor dosis posible de estrógenos que sea útil para el alivio o desaparición de los síntomas climatéricos. La dosis de gestágeno debe ajustarse según la cantidad de E administrado y la potencia endometrial del gestágeno.

Alteración del metabolismo de los estrógenos:

- mujeres con tratamiento anticonvulsivante (fenitoína, carbamacepina) necesitan un aumento de la dosis de E, ya que presentan un aumento del aclaramiento hepático de los mismos.
- mujeres en tratamiento con hormonas tiroideas y THS, requieren aumento de la dosis de H. tiroidea.
- se ha visto que la ingesta aguda de alcohol junto a la terapia con E, provoca unos niveles 3 veces mayor de estradiol en sangre, por lo que con la THS, recomendar ingesta limitada de alcohol.

Los estrógenos se pueden dar tanto por vía oral, transdérmica como vaginal.

La vía oral es el que tiene mayor paso hepático, provocando un aumento de la producción hepática de *thyroxine-binding globulin, corticosteroid binding globulin, TG, HDL, factores de la coagulación...* Con la vía transdérmica, esta producción se eleva mínimamente, y sigue siendo igual de eficaz que la vía oral en el tratamiento de los síntomas climatéricos y en la preservación de la masa ósea. Por lo que en mujeres que queramos minimizar los efectos del paso hepático (las que tiene tendencia a trombosis, enf. hepáticas o de la vesícula) la vía transdérmica es la elección para la administración de E.

La administración vaginal de estrógenos es una vía extremadamente eficaz para la sintomatología genitourinaria. Es una opción muy buena para la mayoría de las mujeres post-menopáusicas mayores (excepción: cáncer de mama) y se puede administrar durante largo tiempo, ya que la absorción sistémica es despreciable. Se estima que el efecto sobre la mucosa vaginal es 4 veces mayor vía vaginal que vía oral.

PAUTA DE ADMINISTRACIÓN

Tenemos varias opciones:

- └ - **Terapia continua:** estrógenos de forma continua, sin descanso (no regla)
- └ - **Terapia cíclica:** estrógenos durante 21 días, con semana de descanso (con regla)
- └ - **Terapia secuencial:** estrógenos añadiendo progestágenos unos 12 días al mes.
- └ - **Terapia combinada:** estrógenos y progestágenos todos los días.

Lo normal es que con:

- terapias cíclicas, tanto secuenciales como combinadas, se sangre en los días de descanso.
- terapias combinada continua, no se sangre.

- terapia combinada secuencial, al principio se podrán tener sangrados irregulares, pero la mayoría terminan en amenorrea. La prevalencia de los sangrados dependerá sobre todo de los años transcurridos desde la menopausia (a partir de los 3 años, es difícil tener sangrados).

El tipo de terapia se elegirá en función de la edad, tiempo transcurrido desde la menopausia, preferencia de la mujer (el tener o no sangrados)... es decir deberá ser personalizado y ajustado a la respuesta. Generalmente las mujeres jóvenes o con menopausia reciente, prefieren terapias cíclicas, en comparación con las menopáusicas de más años, que prefieren las combinadas continuas. Ejemplo:

-Perimenopausia (ciclos irregulares con los primeros síntomas del hipoestronismo):

- terapia cíclica secuencial
- uso de gestágenos de modo cíclico en la 2^a fase del ciclo.
- *Mirena* junto a administración de E.
- ACO con baja dosis de E.

-Postmenopausia inicial (0-3 años):

- Si quieren regla: terapia continua secuencial.
- Si no quieren regla: terapia continua combinada.

-Postmenopausia tardía (> 3 años):

- Terapia continua combinada.

CESE DEL TRATAMIENTO CON THS

Muchas mujeres deciden dejar el tratamiento, tanto con terapias de corta como de larga duración, siendo el motivo principal la preocupación por el cáncer de mama. Se recomienda una disminución gradual de la dosis tanto de E como de P. Una pequeña proporción de mujeres, a pesar de esta disminución progresiva, presentan severa sintomatología vaso-motora. En estas, sería útil alternativas como la venlaxatina 75 mg/día o la clonidina.

El cese de la THS implica:

- Vuelta a los síntomas secundarios al déficit estrogénico, como los sofocos.
- Reanudación de la pérdida de masa ósea.
- Vuelta al riesgo de base de cáncer de mama tras 5 años del cese del tto.
- Se desconoce el efecto del cese sobre el riesgo coronario.

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS A LA THS

Hay mujeres que no pueden o que eligen no tomar estrógenos para el tratamiento de los síntomas secundarios al hipoestronismo de la menopausia. Aquí vamos a mostrar otras opciones terapéuticas a la THS.

1) PARA LA INESTABILIDAD VASOMOTORA:

a) **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina**

Son capaces de aliviar los síntomas vasomotores, y se consideran de primera elección en mujeres que no toman estrógenos (Up to Date). Ej.:

- Venlafaxina: *Dobupal®* o *Vandral®*.
- Paroxetina: *Casbol®*, *Frosinor®*, *Motivan®*, *Seroxat®*.

b) **Acetato de megestrol** (*Borea®*, *Megefren®*)

Progesterona sintética usado inicialmente en el tratamiento del cáncer de mama. Disminuye en un 85% la frecuencia de sofocos.

c) **Clonidina**

Agonista β -adrenérgico de acción central. En mujeres con hipertensión se debería de considerar de primera elección.

d) **Veralapride** (*Agreal®*)

Antagonista dopamínérgico. Sólo disponible en Europa.

e) **Tibolona** (*Boltin®*)

La tibolona es un esteroide sintético, cuyos metabolitos presentan propiedades estrogénicas, androgénicas y progestagénicas. Tiene un efecto beneficioso sobre la densidad mineral ósea y en algunos estudios parece que disminuye los síntomas vasomotores. Sin embargo, sus efectos a largo plazo sobre las enf. cardiovasculares y complicaciones endometriales, son todavía desconocidos. Se ha usado durante más de 20 años en Europa, pero la FDA no lo ha aprobado todavía. No se recomienda su uso rutinario para el manejo de síntomas climatéricos (Up to Date).

f) **Fitoestrógenos**

Son componentes no-esteroideos derivados de especies vegetales que presentan tanto acción estrogénica como antiestrogénica. Se encuentran en los cereales, legumbres y hortalizas pero sobre todo en los granos de soja. Hay 3 familias diferentes:

- Isoflavonas
- Lignanos
- Derivados del resorcinol o micoestrógenos.

Se han descrito varios mecanismos de acción. El más estudiado es que por su similitud estructural a derivados del estradiol, se une a su receptor, activándolo. También se habla de su acción antioxidante.

Los datos sobre los fitoestrógenos y el alivio de los sofocos son conflictivos, pero la mayoría de los estudios no demuestran beneficios.

Aunque se piense que el consumo de soja durante años pueda estar asociado a un menor riesgo de cáncer de mama, hay varios factores a tener en cuenta sobre el

impacto de los fitoestrógenos en la mama si se inicia su terapia tras la menopausia. Se ha demostrado tanto *in vitro* como *in vivo* que varios fitoestrógenos tienen acción estrogénica (promoviendo en la mama, el crecimiento de las cél. cancerígenas) en ambiente de hipoestronismo; y acción antiestrogénica en ambientes de hiperestronismo. Si esto es cierto, los fitoestrógenos podrían aumentar y no disminuir el riesgo de cáncer de mama en postmenopáusicas.

Una revisión de 74 estudios sobre los fitoestrógenos en humanos, concluye que aunque la evidencia sobre sus beneficios potenciales sobre la salud, va aumentando, todavía es insuficiente para recomendarlos como sustitutivos de la THS.

Nombres comerciales: *Fitogyn, Phito-20, Phito Soya, Aquí soja, Flavo-drei, Menodiet, Fitoladius, Aquisoja plus, Fisiogen...*

2) PARA LA OSTEOPOROSIS:

a) **Calcio** (1.500 mg/día).

Vit. D (400 UI/día)

Ejercicio (20 min/día como mínimo)

b) **Bifosfonatos**

El alendronato y el risedronato presentan efectos comparables al estrógeno tanto para el tratamiento, como para la prevención de la osteoporosis.

La eficacia y la seguridad a largo plazo del alendronato se ha demostrado en un estudio de 7 años de duración en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

- Alendronato: *Fosamax®*

-Como prevención: 5 mg/día

-Como tratamiento: 10 mg/día ó 70 mg/semanal.

- Risedronato: *Actonel®, Agreal®* (35 mg. Semanal)

-Como prevención: 5 mg/día

-Como tratamiento: 5 mg/día ó 35 mg/semanal.

Acido zolendrónico (4 mg iv. en 15 min. una vez al año): parece ser eficaz para el tto. de la osteoporosis pero está todavía en fase III.

c) **Raloxifeno** (*Evista®, Optruma®*)

Es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos. Disponible para el tto. y prevención de la osteoporosis. Su efecto es ligeramente inferior al de los estrógenos.

A diferencia de los estrógenos, el raloxifeno no provoca hiperplasia endometrial. Además hay estudios que sugieren que el raloxifeno actúa como un antiestrógeno en la mama, así parece que tto. prolongados con este fármaco disminuyen el riesgo de cáncer de mama. El efecto sobre las enf. cardíacas está siendo ahora estudiado (RUTH study).

El papel del raloxifeno en el manejo de la menopausia no está muy claro. Parece una opción razonable en la prevención de la osteoporosis. Pero para el tto. de la osteoporosis establecida, se consideran de 1^a elección los bifosfonatos, ya que producen un aumento de la densidad mineral ósea mayor que el raloxifeno.

No empezar tratamiento con raloxifeno en mujeres con sintomatología vasomotora ya que agravaría dicha clínica.

d) **Tamoxifeno (Nolvadex®)**

Buena alternativa para el tto. de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama. Aunque tenga efecto antiestrógeno en la mama, presenta un débil efecto estrogénico sobre el hueso, aumentando así la densidad ósea.

e) **Calcitonina**

Es una terapia efectiva para la osteoporosis, sobre todo para el dolor óseo asociado a las fracturas. No se recomienda como 1^a elección.

Se puede administrar en inyección subcutánea o con aerosol nasal.

3) PARA LA ATROFIA UROGENITAL:

a) **Hidratantes y lubricantes vaginales**

Se podría usar hidratante vaginal de continuo y lubricantes para las relaciones sexuales.

b) **Estrógenos vaginales**

Es el tratamiento más eficaz. Se acepta que bajas dosis de E locales, estriol o estradiol, son tan eficaces como la terapia estrógenica sistémica para el tratamiento de la atrofia genital, sin producir apenas cambios en el nivel de estrógenos séricos. El paso sistémico es detectable en los primeros días, y luego, una vez que el epitelio vaginal ha recuperado cierto grosor, se vuelve indetectable, por eso no es necesaria la administración conjunta de progesterona. La pauta a seguir puede ser:

-Up to Date: 0,3mg. de estrógenos conjugados (Premarin®) diariamente en vagina durante 3 semanas, seguidas después de 2 aplicaciones semanales.

-Tratado de O y G (español): óvulo, crema o comprimido vaginal 1/día durante 2-3 semanas, y después aplicación a días alternos. Puede ser con:

- Estriol: *Ovestinón®*: óvulos, crema o comp. oral.
- Promestrieno: *Colpotrofín®*: comp. o crema. El promestrieno tiene sólo acción trófica local. Algo menos efectiva que el estriol, pero generalmente la respuesta suele ser buena.

c) **Anillo vaginal**

Dispositivo comercializado recientemente que consiste en un anillo vaginal impregnado con estradiol (*Nuvarring®*). Libera 6-9 g. de estradiol al día y tiene una duración de 3 meses.

ESTUDIO EUROPEO E3N

Este estudio está realizado por el Instituto Gustave-Roussy de Francia, cuyos resultados salen publicados en la revista International Journal of Cancer del mes de Abril, lo cual sirve para reabrir de nuevo la polémica sobre beneficios y riesgos de la THS iniciado por el estudio WHI.

Este estudio incluye a 54.548 mujeres postmenopáusicas que no han seguido terapia hormonal previa, con una media de 52,8 años, y con tto. con THS durante 2,8 años y casi 4 años de seguimiento, para valorar el riesgo relativo de cáncer de mama asociado al uso de THS. Se han distribuido en 3 grupos:

- 1) Estrógenos naturales + progesterona sintética derivado de la progesterona
- 2) Estrógenos naturales + progesterona sintética derivada de la testosterona
- 3) Estrógenos naturales + progesterona micronizada o natural.

El riesgo relativo de cáncer de mama para los 2 grupos que han usado gestágenos de síntesis es 1,4, frente al 0,9 del grupo de la progesterona natural.

En cuanto a la duración del tto. la investigación ha comprobado que el aumento de riesgo se produce antes de los 2 años de terapia con los sintéticos. El riesgo no aumenta, al menos en 4 años, con la combinación con progesterona natural. Por lo que se puede concluir que el uso de THS con estrógenos en combinación con la progesterona micronizada, no aumenta el riesgo relativo de cáncer de mama, al menos a corto plazo.

Los datos de este estudio francés son más fáciles de extrapolar a las mujeres españolas porque se trata de población mediterránea con características comunes. Además se analizan los estrógenos y progestágenos que se usan en Francia y España (estradiol –transdérmico u oral– y como progestágeno, la progesterona natural micronizada.), y la edad media es de 52,8 años y no los 63 del estudio americano WHI.

MILLION WOMEN STUDY

Es un estudio realizado en Reino Unido entre los años 1996 y 2001. Han recopilado 716.738 mujeres postmenopáusicas, sin antecedentes de cáncer o histerectomía, valorando el uso de THS y el riesgo de desarrollar adenocarcinoma de endometrio. Han realizado un seguimiento de 3,4 años como media, durante el cual se han diagnosticado 1320 adenocarcinomas de endometrio. La mujeres incluidas en el estudio presentaban una edad entre los 50-64 años. Se dividieron en varios grupos:

- 320.953 mujeres (45%): no recibieron nunca THS
- El resto (55%) recibieron THS, que dependiendo del tipo eran:
 - 69.577 mujeres (22%): THS combinada continua
 - 145.486 mujeres (45%): THS combinada cíclica
 - 28.028 mujeres (9%): tibolona
 - 14.204 mujeres (4%): estrógenos sólo
 - 63.658 mujeres (20%): otras terapias o desconocidas

Al valorar el riesgo relativo de adeno. endometrio con los dif. tipos de tratamiento, se ha observado que hay grandes diferencias. Los riesgos relativos de adenocarcinoma de las mujeres con THS al comparar con las no usuarias de THS, son:

- THS combinada continua: RR: 0,71 (IC 95%: 0,56-0,9)_ Efecto protector
- THS combinada cíclica: RR: 1,05 (IC 95%: 0,91-1,22)_ No significativo
- Uso de tibolona: RR: 1,79 (IC 95%: 1,43-2,25)_ Riesgo aumentado
- THS solo estrógenos: RR: 1,45 (IC 95%: 1,02-2,06)_ Riesgo aumentado

Así se puede concluir que la terapia sólo con estrógenos o con tibolona, aumenta el riesgo de cáncer de endometrio. Los progestágenos contrarrestan el efecto adverso de los estrógenos sobre el endometrio, y este efecto es mayor cuantos más días al mes se asocia la P al E (mayor en la terapia continua que en la cíclica). Esta asociación está ligada al IMC: así los efectos adversos de la tibolona y los estrógenos sólos, será mayor en mujeres no obesas y por el contrario, los efectos beneficiosos de la THS combinada son mayores en las obesas.

A pesar de estos hallazgos, al ser el cáncer de mama bastante más frecuente que el de útero, la THS combinada tiene una mayor incidencia de cánceres (mama+útero) que otro tipo de terapias.

Uterine and vaginal effects of unopposed ultralow-dose transdermal estradiol (Obstetrics and Gynecology, Abril 2005)

Varios estudios han demostrado que la terapia con E+P aumenta el riesgo de enf. cardiovasculares y cáncer de mama. Algunos efectos adversos están relacionados probablemente con la progesterona que añadimos necesariamente a los estrógenos, para prevenir la hiperplasia y cáncer endometrial.

El objetivo de este estudio es valorar si con dosis bajas de estradiol transdérmico, podemos prevenir la pérdida de masa ósea, minimizando los efectos adversos de la terapia con estrógenos, evaluando el efecto de éstos sobre el útero.

Para ello reúnen a 417 mujeres postmenopáusicas (60-80años) con útero y densidad mineral ósea normal para su edad. Las dividen en 2 grupos de forma randomizada:

- Grupo tratado con estradiol transdérmico (14 g/día, que es la cuarta parte de la dosis habitual).
- Grupo tratado con placebo

Se evaluó el efecto sobre el endometrio, el sangrado vaginal y el epitelio vaginal.

Así este estudio concluye que el tto. de 2 años con dosis bajas de estradiol transdérmico (no combinado con gestágenos), no aumenta la incidencia de hiperplasia endometrial y que está asociado con un mínimo efecto proliferador del endometrio. El sangrado vaginal era muy infrecuente y esta incidencia no resultaba significativa en comparación al grupo placebo. Además esta nueva terapia puede prevenir la pérdida de masa ósea, reduciendo el turn-over óseo.

RESUMEN FINAL

La terapia estrogénica de corta duración es el *gold standard* para el tratamiento de los síntomas climatéricos, así lo recomendamos para aquellas mujeres postmenopáusicas con síntomatología vasomotora o atrofia genital severa. Es una opción razonable para la mayoría de ellas, exceptuando a las que presentan historia de cáncer hormonodependiente (cáncer de mama, meningioma, cáncer gástrico) enf. coronaria, TVP o las que tienen alto riesgo para presentar estas complicaciones. En mujeres sanas con THS, el riesgo absoluto de presentar una complicación es muy baja. La terapia de corta duración se considera entre 6 meses y 4-5 años. El médico deberá informar bien a la paciente y comentarle los riesgos y beneficios de la THS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Up To Date:
 - Diagnosis and clinical manifestations of menopause.
 - Recommendations for estrogen replacement therapy
 - Hormone preparations for estrogen replacement therapy
 - Estrogen replacement therapy: benefits and risk
 - Treatment of menopausal symptoms in women not taking systemic estrogen.
 - Estrogen replacement therapy and the risk of breast cancer
 - Androgen production and therapy in postmenopausal women.
2. Tratado de Obstetricia y Ginecología y Medicina de la reproducción. Tomo II. Capítulos: 168-172.
3. Ginecología y Obstetricia. Manual de consulta rápida. Tema 6: Menopausia.
4. Diario Médico, 14 de febrero 2005. "THS con progestágeno natural no eleva el cáncer de mama".
5. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. The Lancet 2005; 365:1543-51.
6. Uterine and vaginal effects of unopposed ultralow-dose transdermal estradiol. Obstetrics and Gynecology 2005; 105:779-787.

REVISIÓN SOBRE LA THS EN SUPERVIVIENTES DE CÁNCER

Amaia Oyarzabal

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 THS podría paliar en parte esta deficiencia pero muchos profesionales la contraindicarían 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 éstas, las hormono y las no hormono-dependientes.

NEOPLASIAS GINECOLÓGICAS

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 estrógenodependiente. 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 desconocido.

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.

Limitaciones (Creasman et al):

1. *Estudio retrospectivo y no aleatorizado.*
2. *Sesgo de selección: grupo estudio hay mujeres con mejor pronóstico-tiempo de inicio de tratamiento.*
3. *Diferentes tratamientos, vías y dosis.*

Según Mueck AO et al en "Hormone therapy after endometrial cancer"(8), 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 progestina, hay autores que recomiendan que, teniendo en cuenta:

- el 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, etc.

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

Siguiendo esta tendencia, está en marcha un ensayo clínico de la GOG (Gynecology Oncology Group) en el que se han aleatorizado a 1.000 pacientes con sintomatología clímatérica y estadios I y IIa oculto de endometrio, a 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...).

Cáncer 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 cáncer de ovario en usuarias de THS: RR:1,1 (IC95% 0,9-1,3)

2. En el otro, se vio una RR mínimamente elevada. 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 ANTICONCEPTIVOS ORALES DISMINUYE EL CÁNCER DE OVARIO. LA OOFORECTOMÍA UNILATERAL EN ESTADÍOS I EN MUJERES JÓVENES NO INCREMENTA EL RIESGO DE RECURRENCIA FRENTE A LA OOFORECTOMÍA BILATERAL.

En el caso de los estadíos 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 los control, mientras que sí hay una evidente mejoría 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 estadío tumoral.

Carcinoma de mama

En la actualidad el cáncer de mama se diagnostica frecuentemente en estadíos 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. Esta ha sido la base para la contraindicación de la terapia hormonal en mujeres supervivientes de cáncer de mama, especialmente tras el estudio WHI, 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 agresivo; 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, anticonceptivos orales 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:

Tabla I. "Estrogen replacement therapy in patients with early breast cancer" Am J Obstet Gynecol Aug 2002:

Study	No.		Duration (mo)	
	Users	Nonusers	Mean	Range
Stoll and Parbhoo, 1988 ⁷	50	—	≥24	—
DiSaia et al, 1993 ⁸	77	—	27	1-233
Wile et al, 1993 ⁹	25	—	32.5	24-82
Powles et al, 1993 ¹⁰	35	—	14.6	1-44
Eden et al, 1995 ⁶	90	180	18	4-144
DiSaia et al, 1996 ¹¹	41	82	68.9	12-108
Dew et al, 1998 ¹⁷	167	1,305	19.2	4-264
Vassilopoulou-Sellini et al, 1999 ¹⁵	39	280	—	—
Ursic-Vrcaj and Bebar, 1999 ¹⁸	21	42	28	3-72
Natrajan et al, 1999 ¹⁶	50	26	5.5	6-384
DiSaia et al, 2000 ¹²	125	362	22	1-357
O'Meara et al, 2001 ¹³	174	696	44	

*Per 1000 woman-years.

Recurrence (No.)		Deaths (No.)	
Users	Nonusers	Users	Nonusers
0	—	0	—
7	—	3	—
3 (12%)	—	1 (4.0%)	—
2 (5.7%)	—	—	—
7 (7.8%)	31 (17.2%)	0	11 (6.1%)
6 (14.6%)	7 (8.5%)	2 (4.8%)	6 (7.3%)
RR = 0.64	RR = 1.0	2 (1.2%)	167 (12.8%)
1 (2.6%)	14 (5.0%)	0	0
4 (19.0%)	5 (11.9%)	0	1 (2.4%)
3 (6%)	9 (34.6%)	3 (6%)	7 (26.9%)
—	—	15 (12%)	134 (37%)
17*	30*	5*	15*

En 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.

En el estudio de Di Saia vieron un RRR de muerte en usuarias del 78% (IC 95% 0,11-0,71) Ver tabla I “*Estrogen replacement therapy in patients with early breast cancer*” Am J Obstet Gynecol Aug 2002.

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 del 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.

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 y 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 receptor de estrógenos negativo y *receptor 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 pobemente 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 aun 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 menopausicas 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 visto como 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 optente 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 decrece 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, tiroides, 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 influenciarse 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..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 anti-proliferativo en la mama?).
6. Estatinas (enfermedad cardiovascular).
7. Otros: acetato de megestrol (contraindicado en mama, meningioma...), vitamina E, clonidina, fitoestrógenos, etc.

BIBLIOGRAFÍA

1. "Hormone replacement therapy in cancer survivors" Nicoletta B. et al. Maturitas Vol. 48, issue 4, 20 August 2004.
2. "Estrogen replacement therapy in patients with early breast cancer" Am J Obstetrics and Gynecology 2002.
3. "Role of hormone replacement therapy in cancer survivors" Clinical Obstetrics and Gynecology 2001.
4. "Hormone therapy for women after breast cancer: a review" J Reprod Med 2004 Jul.
5. "The risk and benefits of hormonal replacement therapy in healthy women and in breast cancer survivors" Cancer Treat rev 2003 Oct.
6. "Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. The role of hormone replacement therapy in women with a previous diagnosis of breast cancer".
7. "Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors: a matched-controlled series" menopause 2003 Jul-Aug.
8. "Hormone therapy after endometrial cancer" Horm Res 2004.

4. GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

CÁNCER DE OVARIO

(REVISIÓN)

Ohiana Munduate

El cáncer (ca) de ovario es el cuarto cáncer más frecuente en ginecología oncológica tras el de mama, endometrio y cérvix, sin embargo, sigue siendo la primera causa de muerte en EEUU y en Europa. Ésto se debe a la gran dificultad de un diagnóstico precoz y que el 65% de las pacientes se diagnostican ya en estadios avanzados, III y IV.

A pesar de los avances en cirugía, quimioterapia y radioterapia, la supervivencia global no ha cambiado significativamente, incluso en estadios precoces. Ésto se debe también a que son diagnosticados cuando la enfermedad se ha extendido y diseminado más allá de los ovarios. En estos casos, y a pesar de una buena respuesta inicial, la mayoría desarrollan enfermedad progresiva o recaída después de un intervalo libre de enfermedad de duración variable.

La demora en el diagnóstico, es consecuencia de la falta de técnicas de diagnóstico precoz aplicables a la población general y dotada de una sensibilidad y especificidad adecuadas.

El 90% de los cánceres de ovario son de origen epitelial, por transformación maligna del epitelio de la superficie ovárica, que es contigua al mesotelio peritoneal.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

En España, 3.000 casos nuevos se diagnostican anualmente. Aproximadamente 1.600 mujeres morirán al año de ca de ovario. Es el 4º cáncer ginecológico pero su pronóstico es mucho peor, y el número uno en causas de muerte. Supone el 4% de todos los diagnósticos por cáncer, y el 5% de todas las muertes por cáncer.

La media de edad de las pacientes con ca de ovario se estima en 60 años, y 1/70 mujeres lo sufrirán (0,7%).

Una importante historia familiar de cáncer de mama y ovario es el factor de riesgo más importante, sin embargo solo en un 5% de las mujeres afectadas se ha identificado una predisposición genética.

La nuliparidad ha sido asociada a un incremento del riesgo del ca de ovario, así como la toma de anticonceptivos, el embarazo y la lactancia se han considerado como factores protectores. De esta manera, aunque algunos estudios sugirieron que los tratamientos de estimulación ovárica podrían incrementar el riesgo, estos resultados aún no han sido confirmados.

Factores de riesgo: mutaciones del BRCA1 y 2, antecedentes familiares, edades extremas.

Factores protectores: multiparidad, histerectomía simple, ligadura de trompas (no está demostrado), anticoncepción hormonal, ooforectomía.

Factores dudosos: edad de la menarquía y menopausia, infertilidad, peso, dieta, terapia hormonal sustitutiva, estado socioeconómico, edad al primer parto, tabaco, exposición a radiaciones ionizantes, estimulación ovárica.

SÍNDROMES FAMILIARES

Una historia familiar importante de ca de mama, de ovario o de ambos puede ser explicada por la existencia de una mutación en uno de los genes conocidos como BRCA1 y BRCA2. Localizados en los cromosomas 17q y 13q, respectivamente, son encargados de la reparación del DNA.

Mujeres portadoras de la mutación en el BRCA1, presentan un riesgo de padecer ca de ovario a lo largo de su vida del 16 al 44%, y de ca de mama del 56 al 87%. En ellas, el ca de ovario puede desarrollarse a edades más tempranas que en aquellas en las que se presenta de forma esporádica (sin carga genética familiar).

En las que la mutación se localiza en el BRCA2, el riesgo de ca ovárico es de 10%, y de ca mamario es similar a las anteriores.

Es característico que el curso del ca de ovario desarrollado en las portadoras de BRCA1 y 2 sea más silente que el de las formas esporádicas.

Otro de los síndromes familiares que suponen un incremento del riesgo del ca de ovario es el Síndrome de Lynch II: secundario a mutaciones en los genes MSH2 o MLH1. Se caracteriza por predisponer a los afectados a: cáncer de colon no polipoidea hereditaria y otros cánceres como el endometrial, ovárico, genitourinario.

TRATAMIENTO PROFILÁCTICO EN MUJERES PORTADORAS BRCA1 y 2:

Las mujeres portadoras que han cumplido su deseo genésico podrían reducir el riesgo de desarrollar ca ovárico sometiéndose a salpingo-ooforectomía bilateral. Además esto también podría reducir el riesgo de padecer otro tipo de cánceres como el de trompa, carcinoma seroso peritoneal y el de mama (reduciendo los niveles sanguíneos de estrógeno, progesterona o ambos). Algunos autores también son partidarios de asociar la histerectomía. Por esto, es de suponer la controversia que supone el uso de la THS en estas mujeres.

Aquellas que a pesar de presentar un elevado riesgo no desean ser intervenidas, el screening debería incluir: exploración pélvica frecuente, niveles de CA-125, y Eco transvaginal. Sin embargo es importante recordar que los ca ováricos precoces a menudo escapan de las estrategias de screening, y la efectividad del screening en este tipo de ca ováricos no está suficientemente demostrada aún. Del mismo modo, para el resto de mujeres (las que no presentan predisposición genética), tampoco existe evidencia del beneficio que el screening rutinario podría producir. Dos estudios randomizados están siendo realizados para evaluarlo.

Para terminar, también es desconocido el beneficio que la anticoncepción hormonal produce en las portadoras de las mutaciones genéticas. Modan et al. demostraron que no producían ningún beneficio, pero un estudio anterior, realizado por Narod et al. sugirió un posible beneficio.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

TABLA I. CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD DE LOS TUMORES EPITELIALES MALIGNOS DE OVARIO

Tumores serosos malignos:	
	Adenocarcinoma, adenocarcinoma papilar, cistoadenocarcinoma papilar Carcinoma papilar superficie I Adenofibroma maligno, cistoadenofibroma
Tumores malignos mucinosos:	
	Adenocarcinoma, Cistoadenocarcinoma Adenofibroma maligno, cistoadenofibroma
Tumores malignos endometriales:	
	Carcinoma
	Adenocarcinoma Adenoacantoma Adenofibroma maligno, cistoadenofibroma
	Sarcoma del estroma endometria I Tumores mesodérmicos mixtos (müllerianos homólogos y heterólogos Tumores de células claras (mesonéfricos), malignos
	Adenocarcinoma y carcinomas
	Tumores de Brenner, malignos Tumores epiteliales mixtos, malignos Carcinoma indiferenciado Inclasificados

De todos los tumores ováricos, el 75% son los derivados del epitelio y del estroma (tumores epiteliales).

El 90% de los ca de ovario son de origen epitelial. No ocurre lo mismo en las menores de 20 años en las que los tumores malignos más frecuentes son los de origen germinal.

Los tumores epiteliales se dividen en benignos, *borderline* y malignos.

Los *borderline* son diferentes biológicamente de los carcinomas y no se trata de precursores. Presentan características celulares de malignidad pero no invaden el estroma. En el 15-40% puede haber implantes peritoneales o incluso retroperitoneales.

Seroso papilar: el más frecuente de los epiteliales. Es típica la presencia de cuerpos de psanoma. Generalmente presentan niveles elevados de CA125. Habitualmente se diagnostican en estadios avanzados (70%)

Endometrioides: a veces asociados con endometriosis (10%) o a ca endometrio generalmente no metastático. Habitualmente malignos.

Mucinosos: pueden estar asociados con el pseudomixoma peritoneal (raro). Puede que los niveles de CA125 no estén marcadamente elevados. Presentan una relativa resistencia a la quimioterapia. No están habitualmente asociados al BRCA1 o 2. Se acompañan de ascitis mucoide. El diagnóstico diferencial debe realizarse con metástasis del primario de apéndice, sobre todo si la afectación ovárica es bilateral

Células claras: El más quimioresistente de todos los tipos de ca de ovario. El tumor ovárico más frecuentemente asociado a endometriosis. Generalmente se diagnostican en estadios precoces

Células transicionales: Habitualmente benignos (98%).

Tumores indiferenciados: Son tumores mixtos de serosos, endometrioides y transicionales. Se denominan indiferenciados cuando más del 50% de ellos es indiferenciado. El 90% se diagnostican en estadios avanzados. Presentan muy mal pronóstico.

En general, una de las cosas más importantes que debemos diferenciar en el momento de la cirugía es si el tumor es primitivo o es metastásico de otros tumores, principalmente digestivos, pero también ováricos. A veces el patólogo se basa en signos indirectos como la bilateralidad, multinodulaciones, invasión de la superficie ovárica, tipo histológico uniforme etc. Sin embargo el diagnóstico con frecuencia debe ser clínico.

PRESENTACION CLÍNICA

Los síntomas del cáncer de ovario no son específicos y a menudo sugieren la presencia de enfermedad abdominal alta: dispepsia, pronta saciedad, vómitos, todo ello producido por el aumento de la presión abdominal secundario a la ascitis. Ocasionalmente, en estadios tempranos, la enfermedad puede debutar con dolor pélvico secundario a torsión ovárica, pero la mayoría de las pacientes, en estos estadios, se muestran asintomáticas.

También puede provocar síntomas secundarios a su diseminación pleural (localización extraabdominal más común) y fenómenos paraneoplásicos como: dermatosis seborreica, síndrome de Trouseau (tromboflebitis migratoria), fascitis plantar.

Los síntomas típicos por los que consultan son: hinchazón abdominal (45,7%), dolor abdominal (25%), metrorragia (16,5%), pérdida de peso, síntomas digestivos, disuria, leucorrea, fatiga y fiebre.

A la exploración los signos que pueden presentar: signos directos o indirectos de ascitis, tumoración pélvica, fondo de saco de douglas ocupado o infiltrado, pérdida de peso a pesar de objetivar hinchazón abdominal, tumoración mesogástrica si hay afectación de epíplon, adenomegalias inguinales cuando hay afectación del peritoneo del ligamento redondo y plica vesico-uterina.

DIAGNÓSTICO

En general entre un 5-10% de las mujeres sufrirán a lo largo de su vida una intervención quirúrgica tras el diagnóstico de una masa anexial, sin embargo menos de un 0,7% de la población femenina tendrá ca de ovario. Por tanto es importante conocer de modo preoperatorio, en la medida de lo posible, las posibilidades de malignidad de una masa anexial. No obstante, es importante recalcar, que el diagnóstico definitivo del ca epitelial siempre será histopatológico (cirugía).

Ante la sospecha de ca ovárico (por síntomas o examen físico), debe realizarse **ecografía transvaginal**. La ecografía presenta mayor sensibilidad que el TAC para la detección de masas pélvicas, y aporta más información cualitativa sobre la masa, algo que resultaría muy útil para su posterior manejo. Específicamente, masas complejas, definidas por la presencia de ambos componentes, sólido y líquido, a veces con tabiques y ecos en su interior, sugieren malignidad, y requieren de cirugía para el diagnóstico definitivo. La biopsia percutánea está descartada en este tipo de masas ecográficas, debido al riesgo de diseminación que puede existir.

En caso de que la masa sea quística, con paredes lisas y sin componentes sólidos, la sospecha es de benignidad y generalmente no requieren de cirugía inmediata, la recomendación consiste en realizar un seguimiento minucioso.

Criterios ecográficos de sospecha (SEGO):

- Ascitis
- Aparición de tabiques en la formación pélvica, especialmente gruesos
- Presencia de papilas y excrecencias en la cápsula del quiste
- Engrosamiento de la cápsula de la tumoración
- Ecogenicidad mixta del tumor con alto porcentaje de zonas sólidas.
- Índices de resistencia de los vasos neoformados menores de 0,3 e índices de pulsatilidad menores de 1.

A pesar de que los **niveles de CA125** están elevados en el 80% de los pacientes con carcinoma ovárico epitelial, este dato por si mismo no es suficientemente sensible ni específico para ser diagnóstico. El CA125 puede aparecer elevado en múltiples circunstancias como el embarazo, la menstruación, EIP... y en otros procesos malignos como ca páncreas, mama, pulmón, estómago y colon. El CA 125 no es útil para la evaluación preoperatoria de una masa ovárica compleja, y la cirugía es imprescindible para el diagnóstico definitivo. Sin embargo, niveles del CA por encima de 65 U/ml (según la SEGO 95 U/ml) en una mujer posmenopáusica con una masa abdominal o pélvica sugiere la posibilidad de cáncer ovárico.

Los niveles de CA125 son útiles para valorar la respuesta del paciente a la quimioterapia postoperatoria y la posible recidiva.

Además, es posible el uso de otros métodos diagnósticos: **TAC** (método de elección para clasificación clínica), **RMN**, otros marcadores tumorales como el **CEA** (se eleva más infrecuentemente y es más específico de tumores mucinosos).

Para el diagnóstico básico preoperatorio es imprescindible realizar: **exploración general y ginecológica, CA-125, ecografía pélvica y abdominal.**

Son opcionales: TAC, RMN, endoscopia alta, colonoscopia y punción de ascitis o derrame pleural.

VÍAS DE DISEMINACIÓN

Se propaga fundamentalmente por diseminación peritoneal o "siembra peritoneal", afectando a todas las superficies peritoneales y raramente invade a órganos.

Otras formas de extensión son en orden decreciente:

- Extensión directa o por contigüidad: tras romper cápsula afectando a útero, trompas, vejiga, sigma, recto y pared pélvica. Invade habitualmente las serosas de estos órganos y es rara la afectación de mucosas.
- Diseminación linfática: los paraórticos más frecuentemente, pero también los iliacos externos, internos, obturadores y los inguinales.
- Hematógena: tardía y excepcional, afectan a hígado, hueso y pulmón.

ESTADIAJE

Es estadiaje del ca de ovario se basa en la exploración clínica y quirúrgica. La anamnesis, exploración clínica, estudios radiológicos y de laboratorio conforman el estudio preoperatorio, pero son los hallazgos histológicos y el estudio de extensión quirúrgica los puntos fundamentales en el estadiaje del ca. Por ello, los estudios citológicos e histológicos son imprescindibles y exigen la realización de múltiples biopsias.

Estadios:

I: limitado a ovario:

Ia: limitado a un ovario. Cápsula intacta

Ib: limitado a dos ovarios. Cápsula intacta.

Ic: Ia o Ib pero con células malignas en ascitis. Cápsula rota.

II: Afectación de órganos pélvicos:

IIa: útero y trompas

IIb: otros órganos pélvicos

IIc: IIa o IIb con tumor en superficie de uno o ambos ovarios y células malignas en líquido ascítico.

III:

IIIa: tumoración grande en pelvis. Implantes microscópicos peritoneales. Nódulos negativos.

IIIb: tumoración en uno o dos ovarios. Implantes peritoneales = 2cm. Nódulos negativos.

IIIc: tumoración con implantes >2cm. Nódulos retroperitoneales o inguinales positivos.

IV: Metástasis a distancia. Derrame pleural. Metástasis hepáticas.

TRATAMIENTO

El ca de ovario constituye una excepción en Ginecología oncológica, ya que es necesario disponer de una verificación quirúrgico-patológica de toda la cavidad abdominal y de los ganglios retroperitoneales, como paso previo a la planificación de cualquier estrategia terapéutica.

Tanto el tratamiento como el pronóstico del cáncer de ovario se hallan estrechamente relacionados con la rigurosidad con que se lleva a cabo la exploración quirúrgica inicial. Los fracasos terapéuticos en los estadios tempranos se deben fundamentalmente a falsas valoraciones en el proceso de estadificación. Entre un 30-40% de los tipificados como estadios I ó II, demuestran tener enfermedad más avanzada cuando el estudio de extensión se efectúa con arreglo a una metodología más rigurosa.

En la actualidad, el tratamiento estándar del ca de ovario es el quirúrgico en combinación con la quimioterapia.

CIRUGÍA

Permite realizar la confirmación histológica, el estadiaje y la extirpación tumoral (conservador, radical o citoreductora).

Es necesario que se realice incisión laparotómica amplia, en la línea media, desde pubis a xifoides, para poder acceder a todas las zonas consideradas de riesgo. Si presenta ascitis, se debe tomar muestra para citología antes de completar la apertura del peritoneo. En caso contrario se realizarán lavados peritoneales en ambos espacios parietocólicos, fondo de Douglas y cúpula diafragmática.

Posteriormente se realiza inspección completa de la cavidad abdominal. Cualquier nódulo o implante peritoneal debe ser biopsiado. Si no se observa ninguno, se procede a la realización de biopsias aleatorias de la superficie diafragmática y peritoneal.

Para el **estadaje** por tanto es necesario realizar según el comité de la EORTC: HTA y anexectomía bilateral, lavados peritoneales, inspección y palpación de superficie peritoneal, biopsia de lesiones sospechosas, omentectomía infracólica, biopsia o resección de adherencias del tumor primario, biopsias de peritoneo vesical, fondo de saco de Douglas, espacios parietocólicos, hemidiafragma derecho, peritoneo del lugar donde se encuentra el tumor primario, linfadenectomía de arterias y venas ilíacas externas, comunes y aortocava (incluyendo el nivel entre mesentérica inferior y vena umbilical)

En pacientes jóvenes con deseo de conservar fertilidad, parece posible realizar **cirugía conservadora** (anexectomía unilateral). Solo parece adecuada en estadios IA G1 o en los *borderline*, siempre que la estadificación se haya realizado de manera adecuada. La mayoría de los autores desaconsejan la práctica sistemática de la biopsia del ovario contralateral si aparentemente es normal. Se recomienda completar cirugía una vez completado el deseo genésico.

La cirugía exploratoria y terapéutica inicial, siempre necesaria en el manejo de una tumoración sospechosa, va a servir para diferenciar dos tipos de pacientes:

- Aquellos que presentan tumoración limitada (estadios iniciales), candidatos a cirugía como primera línea de tratamiento: HTA, anexectomía bilateral, apendicectomía (mucinosos), omentectomía, y linfadenectomía.
- Aquellos que por la extensión de la enfermedad van a requerir de cirugía citoreductora (estadios avanzados): la cirugía puede ser realizada de entrada (cirugía óptima cuando la masa tumoral residual es inferior a 1-2 cm), o tras establecer diagnóstico histológico mediante biopsia/citología y completar 3 ciclos de quimioterapia (cirugía de citoreducción secundaria, que aún no está bien definido)

QUIMIOTERAPIA POSTOPERATORIA

El cáncer epitelial de ovario ha sido uno de los tumores primarios sólidos que más se ha tratado con quimioterapia como parte del tratamiento. Los esquemas quimioterápicos han sufrido múltiples cambios a lo largo del tiempo. A partir de los años 70 y principios de los 80 los derivados del platino (supervivencia a 5 años del 25% en estadios avanzados) pasan a constituir la base de los esquemas más utilizados, finalmente, en los 90 los taxanos fueron identificados como los más efectivos.

Estadios iniciales: la mayoría de pacientes con carcinoma epitelial, requerirán de quimioterapia postoperatoria adyuvante con el objetivo de erradicar enfermedad residual. Sin

embargo, es posible identificar pacientes con estadios precoces de la enfermedad, que presenten una supervivencia a 5 años superior a 90-95% tras la cirugía exclusivamente. En este grupo de pacientes (E IA G1 y para algunos autores también los IA G2 y IB G1-2), de bajo riesgo, no será necesaria la quimioterapia.

Pacientes con estadios tempranos pero con alto riesgo de recaída (I G3, IC y estadio II) van a requerir de quimioterapia adyuvante, paclitaxel combinado con carboplatino parece ser la pauta más considerada. Sin embargo, existe controversia en cuanto al número de ciclos que serían necesarios. Según un estudio realizado por la GOG que comparan 3 ciclos con 6 de la terapia combinada, parece no haber diferencias significativas en lo que a supervivencia se refiere, pero la posibilidad de recidiva ha sido mayor en los sometidos a 3 ciclos.

La SEGO diferencia dos subgrupos: los estadios IA-B G3 y IC en los que se propone 3 ciclos de carboplatino (monoterapia), y los IIB Y IIC que deben ser tratados con esquemas similares a los III y IV. Existe controversia en cuanto al número de ciclos que serían necesarios.

La posibilidad de radioterapia adyuvante en este tipo de pacientes, ha sido considerada en algunos estudios, sin embargo la quimioterapia basada en derivados del platino está más estudiada y es más utilizada.

Estadios avanzados, enfermedad diseminada: los esquemas quimioterápicos combinados basados en derivados del taxano y del platino son de elección en este tipo de pacientes.

Son los resultados de dos estudios randomizados que comparan el empleo de paclitaxel y cisplatino con otros regímenes más antiguos, los que confirman el aumento del tiempo de supervivencia libre de enfermedad que producen en pacientes con enfermedad diseminada.

La media de supervivencia de pacientes con cirugía no óptima pasa de ser de 25 meses en los que recibían ciclofosfamida asociada al cisplatino a ser de 37 meses en los tratados con paclitaxel y cisplatino.

Estudios más recientes demuestran que la combinación del paclitaxel con carboplatino es más efectiva. En pacientes con enfermedad avanzada en los que la cirugía previa a resultado óptima, se consigue con este esquema de quimioterapia supervivencias medias de 5 años. Más del 50% de pacientes con enfermedad avanzada que reciben estos esquemas presentan remisión completa clínica definida por: exploración física, niveles de Ca 125 y TAC.

MANEJO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE

La recurrencia de la enfermedad sigue siendo el mayor problema de las pacientes con cáncer de ovario avanzado. La paliación de los síntomas y la prevención de complicaciones son el objetivo a cumplir.

Uno de los signos más comunes de la recidiva es el aumento de los niveles de CA-125 en ausencia de síntomas o anomalías en la exploración física y TAC. Este marcador puede elevarse incluso antes del desarrollo clínico del tumor.

Las pacientes que inicialmente respondieron al tratamiento con derivados del platino y han tenido un intervalo libre de enfermedad >6meses, se consideran quimiosensibles al platino y generalmente suelen tener buena respuesta a los retratamientos con derivados del platino y paclitaxel (de hasta 60%)

Las pacientes que recidivan antes de los 6 meses o que progresan durante el tratamiento, se consideran refractarias al platino, son pacientes de mal pronóstico con una tasa de respuestas a los retratamientos inferior del 10%. En estas pacientes los taxanos como agentes únicos producen tasas globales de respuesta del 14-30%. También se contemplan otros tratamientos como el topotecan y la doxorrubicina principalmente.

FACTORES PRONÓSTICOS

El estadio inicial y el tamaño de las lesiones residuales tras la primera cirugía, son los más importantes. Se estima que la supervivencia de las pacientes a los 5 años está en torno al 80-90% para los EI, 60-86% para los EII, 15-20% para los EIII, y menos del 5% para los EIV.

Otros factores son:

Edad: mejor en mujeres jóvenes, porque presentan con mayor frecuencia estadios iniciales, grados histológicos más bajos y menor enfermedad residual tras la cirugía inicial.

Estado general de la paciente: las de mejor estado responden mejor a quimioterapia y tienen una mayor supervivencia.

Histología: peor los de células claras y los indiferenciados. También los mucinosos por su escasa quimiosensibilidad.

Grado histológico: tiene valor en estadios precoces.

Ploidia: peor los aneuploides

Biología molecular: sobre expresión del ErbB2/neu, acumulación de proteína p53, sobre expresión del EGF... son indicadores de mal pronóstico.

Evolución del marcador CA125: la reducción de sus niveles a menos de 1/7 de sus valores iniciales, con el primer ciclo de quimioterapia, parece asociarse a una menor probabilidad de progresión a los 2 años (29%) frente al 89% si no se conseguía la disminución. La elevación puede preceder a la aparición de recurrencia, incluso meses antes de que sea clínicamente evidente. En la actualidad algunos autores lo consideran como signo concluyente de recidiva, y por tanto suficiente para iniciar tratamiento quimioterápico.

Respuesta clínica al tratamiento

SEGUIMIENTO

El seguimiento de la enferma tratada de ca de ovario se realiza mediante **anamnesis, exploración física y ginecológica** que incluye citología, **análisis** (hemograma y bioquímico).

ca), **técnicas de imagen** como la ecografía, TAC o RMN y las determinaciones seriadas del marcador CA125.

En cuanto a que la elevación del **CA125** como único marcador sea considerada como criterio suficiente para iniciar tratamiento de recidiva, no existe ningún consenso. La Conferencia de Consenso Europeo, recomendó que era el único marcador válido en el seguimiento, pero que su elevación como dato aislado no era suficiente para el diagnóstico de recidiva. Sin embargo otros autores, lo consideran como tal, e inician el tratamiento de la recidiva, aunque no está demostrado que con ello se mejoren los resultados.

En caso de que se considere seguir este criterio, se recomienda confirmar la elevación con dos determinaciones de al menos un mes separación, y que la segunda tenga una cuantificación al menos de 100 u/ml.

Exploración quirúrgica abdominal: cirugía second-look: el término se utiliza para designar el examen directo de la cavidad pélvi-abdominal, realizado mediante laparotomía o laparoscopia. Es aplicable en: tras cirugía reglada en la cirugía inicial con presencia de tumor residual, tras la administración de quimioterapia, para la constatación de remisión completa. Parece ser capaz de detectar enfermedad subclínica en el 75% de pacientes.

Si bien la cirugía parece el único procedimiento útil para determinar, con la mayor objetividad, la respuesta a la quimioterapia (capaz de detectar enfermedad subclínica en el 75% de pacientes) no existe evidencia clara de que aumente la supervivencia. La justificación de su realización estriba en que hace una buena selección de pacientes, para no hacer más tratamiento en aquella con respuesta completa, y en caso de respuesta parcial, realizar una cirugía reductora secundaria asociado a tratamiento sistémico.

El régimen de vigilancia se realiza cada 3 meses durante los 2 primeros años que siguen al tratamiento primario. Posteriormente, hasta los 5 años cada 6 meses y cada año de por vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cannistra S. "Cancer of ovary". The new England Journal of Medicine 2004; 351 (24): 2519-2529.
2. Cáncer de ovario I. Protocolos SEGO.
3. Ovarian Cancer. Novak's Gynecology. Cap. 32 (1321).

TUMORES OVÁRICOS “BORDERLINE”

Marina Navarro

INTRODUCCIÓN

Los tumores de bajo potencial maligno (también llamados tumores *borderline*) representan aproximadamente el 10-20% de los tumores epiteliales malignos de ovario.

Entre el 80-90% están en un estadio I.

La supervivencia global oscila entre un 90-95%.

La edad media en la que se diagnostican es de 49 años, pero la frecuencia más alta ocurre en el grupo de mujeres de 15 a 29 años. Es decir, afecta a mujeres antes de la menopausia y frecuentemente con deseos de conservar la fertilidad.

FACTORES DE RIESGO

La etiología no ha sido claramente definida pero parece que este tumor tiene su origen en los conductos de Müller.

Desde el punto de vista epidemiológico, los factores de riesgo son semejantes a los del cáncer epitelial ovárico a excepción de la historia familiar. Aunque la mutación del gen BRCA está asociado con un incremento del riesgo de desarrollar cáncer de ovario invasivo, esta mutación no parece conferir un incremento de riesgo en los tumores de bajo potencial maligno.

La lactancia es un factor protector. Al contrario que en los tumores de ovario invasivos los anticonceptivos orales no son un factor protector del desarrollo de estos tumores.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se caracterizan por la proliferación celular epitelial, con estratificación, formación de papillas, mitosis y distinto grado de atipia, pero sin evidencia de invasión.

Representan una variedad histológica con diferente biología molecular, pronóstico y respuesta al tratamiento.

Aunque existen formas *borderline* en todos los tipos histológicos, la mayoría (95%) son serosos o mucinosos, mientras que excepcionalmente (5%) son endometrioides, de célula claras o de Brenner.

TUMORES SEROSOS

Representan el 55-60% de los tumores *borderline* y el 10-25% de todos los tumores serosos.

El 25-50% se presentan de forma bilateral.

Aproximadamente el 75% se diagnostican en estadio I; alrededor de 25-30% tienen extensión extraovárica (estadios II – IV) especialmente en forma de implantes peritoneales (40% benignos, 35% no invasivos y 25% invasivos). Los implantes no invasivos pueden representar una metaplasia peritoneal, siendo su pronóstico excelente.

En el 20% de los tumores aparentemente localizados en el ovario hay ganglios retroperitoneales afectados. La mayoría de los ganglios afectos no representan verdaderas metástasis sino quistes de inclusión peritoneal con endosalpingiosis. La linfadenectomía en estos casos (estadios aparentemente I) no influye en el pronóstico.

Un meta-análisis de 97 estudios en el que se incluían cerca de 4000 pacientes con tumor ovárico *borderline* mostró una supervivencia del 98% a los 6,5 años en las mujeres que tenían afectación de los ganglios linfáticos.

El mayor factor de riesgo asociado con la recurrencia es el estadio avanzado; está menos claro si la presencia de implantes peritoneales, el subtipo histológico (seroso *borderline* con micropapilas, mucinoso peritoneal...), las aneuploidías del DNA, y/o la microinvasión afectan al pronóstico.

Las micropapilas están presentes en el 10-15% de los tumores serosos *borderline*. Esta característica aumenta la probabilidad de implante peritoneal invasivo (del 6 al 49%) y de recurrencia.

TUMORES MUCINOSOS

Representan el 40% de los tumores *borderline*. El 90% se encuentran en estadio I en el momento del diagnóstico. Menos del 10% son bilaterales.

Se han descrito dos variedades histológicas: endocervicoide (mulleriana) ó intestinal (endodérmica).

La variedad Mulleriana representa el 15% de los casos. En un 77% de los casos se diagnostican en estadio I. El 30% se asocian con endometriosis. Es bilateral es más del 40% de las pacientes.

La variedad Intestinal en un 10-15% se asocia a pseudomixoma peritoneal. Esta entidad consiste en un acúmulo de moco por todo el peritoneo, distribuido entre las asas

intestinales y peritoneo parietal, formando tabiques finos y muy difícil de tratar satisfactoriamente. En el 50% de los pseudomixomas están afectados ambos ovarios, lo cual hace pensar en el origen secundario de estas lesiones ováricas.

OTROS TUMORES *BORDERLINE*

Serían el tumor endometroide, de células claras y el de Brenner.

Normalmente se presentan como tumores unilaterales y confinados al ovario.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

En la mayoría de los pacientes se presenta como una masa anexial asintomática objetivada en la exploración ginecológica o en un examen ecográfico; puede dar síntomas como dolor abdomino-pélvico o dispareunia.

No hay características ecográficas sugestivas de histología *borderline*. Pueden observarse desde quistes uniloculares a masas con componente sólido-líquido; el hallazgo de papillas es frecuente.

En cuanto a los marcadores tumorales, en un estudio retrospectivo de 1069 pacientes con tumor *borderline* se vió que el 49% tenían niveles normales de Ca 125, y en menos del 25% tenían niveles alrededor de 100 U/ml.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de estos tumores está basado en el examen histopatológico. En la biopsia intraoperatoria se realizan cortes rápidos por congelación y el diagnóstico de la misma ayuda a decidir la extensión de la cirugía.

Muchos patólogos creen que existe una gran dificultad para emitir el diagnóstico de *borderline* con ésta técnica. Otros creen que se puede hacer diagnóstico de benignidad versus *borderline* junto a maligno, pero no *borderline* versus maligno.

Geomini et al presentaron en 2005 un meta-análisis de 18 estudios sobre el diagnóstico de certeza en los cortes rápidos por congelación de las masas anexiales. En la patología ovárica presenta una buena sensibilidad (65%) y una excelente especificidad (99%) cuando se compara con el diagnóstico histopatológico definitivo. Los factores que disminuyen la sensibilidad son las grandes tumoraciones, el tumor mucinoso (que tiene más variaciones histológicas) y los tumores *borderline* (ya que éstos requieren un gran número de cortes para excluir la presencia de un área focal de invasión).

FACTORES PRONÓSTICOS

La supervivencia de estos tumores es generalmente muy buena (90-95%).

El National Cancer Institute publicó una serie de 2.818 mujeres con tumor de ovario *borderline* encontrándose una supervivencia media a los 5 y 10 años:

Estadio I: 99% y 97%.

Estadio II: 98% y 90%.

Estadio III: 96 y 88%.

Estadio IV: 77 y 69%.

Existe una gran discusión sobre cuales son los factores pronósticos más significativos. Los más importantes son el estadio FIGO y la enfermedad residual postcirugía. El tipo histológico, la atipia celular y la extensión de la cirugía, no parecen demasiado importantes.

El diagnóstico diferencial entre implantes invasivos y no invasivos tiene indudablemente un alto valor pronóstico. Algunos autores como *Seidman* y *Kurgan* consideran que los tumores *borderline* de ovario son benignos, si se separan de los micropapilares proliferantes serosos y los que tienen implantes invasivos. No todos los patólogos comparten esta opinión y creen que debe permanecer el término *borderline*.

El riesgo de trasformación maligna no está claro. En una serie de 339 mujeres con tumor *borderline*, solo el 2% degeneró en carcinoma invasivo. La progresión a cáncer invasivo puede representar una verdadera transformación, una presentación de novo de un cáncer de ovario o un cáncer peritoneal primario.

ESTADIAJE

Para el estadiaje de estos tumores se utiliza la clasificación FIGO de los tumores de ovario invasivos.

La mayoría de los tumores *borderline* se encuentran en estadio I (90%). Tinelli R en una revisión de 15 estudios, que incluyen un total de 948 casos, muestra una frecuencia de tumores en estadio I de 69.6%, en estadio II de 10.3%, en estadio III de 19.2% y en estadio IV de 0.6%.

Como hemos comentado anteriormente, se presentan de forma bilateral el 25-50% de los tumores serosos y menos del 10% de los mucinosos.

Massad et al. En una revisión de 1001 casos muestran recurrencia o persistencia de enfermedad en estadio I (2,1%), estadio II (7.1%) y en estadios III/IV de 14.4%.

En los tumores *borderline* la necesidad de un estadiaje quirúrgico completo es controvertida.

De los tumores serosos que presumiblemente se encuentran en estadio I, un 12-47% fueron sobreestadiados tras realizar la cirugía de estadiaje. Esto no ocurre en el caso de los tumores mucinosos.

Algunos cirujanos no realizan estadiaje quirúrgico completo dado que la supervivencia es alta a pesar del estadio y el papel de la terapia postoperatoria aún no está claro.

Resulta útil en los casos en que el diagnóstico histológico final sea de enfermedad invasiva, habiendo fallado el diagnóstico en los cortes por congelación.

Las ventajas son que aporta más información sobre el pronóstico, que puede descubrir áreas de invasión ocultas, y que se puede obtener información sobre el comportamiento biológico de estos tumores.

Por estas razones recomiendan estadiaje quirúrgico completo en todos los pacientes, aunque otros ginecólogos no estén de acuerdo.

TRATAMIENTO

El tratamiento estándar es al histerectomía total con doble anexectomía, omenectomía, lavados peritoneales y extirpación de los implantes. Apendicectomía y exploración abdominal en los tumores mucinosos.

En estadíos avanzados de procederá a la máxima citoreducción con muestreo de los ganglios retroperitoneales. En aparentes estadios I la linfadenectomía no mejora el pronóstico y no está indicada.

La cirugía conservadora se reserva para las mujeres en estadio I con deseos de conservar la fertilidad o que estén embarazadas en el momento del diagnóstico. Consiste en anexectomía unilateral y más raramente cistectomía.

La cistectomía está asociada con un riesgo más alto de recurrencia ipsilateral que la anexectomía (12-36%), especialmente si los márgenes son positivos.

El riesgo global de recurrencia tras la cirugía conservadora es del 7 al 30%. Las recurrencias muestran histología *borderline*, no de cáncer invasivo.

El riesgo de aparición en el ovario contralateral es más alto en las mujeres con estadios avanzados. La biopsia en cuña del ovario contralateral no es necesaria si éste es aparentemente normal.

La histerectomía abdominal total más doble anexectomía se realiza en las mujeres que no tienen deseos gestacionales y en los estadios avanzados.

Las ventajas de la HAT+DA se muestran en un estudio con pacientes en estadio I-III. La tasa de recurrencias tras HAT+DA, anexectomía y cistectomía fue del 6%, 15% y 36%, respectivamente. En cuanto a las tasas de supervivencia media, al comparar la cirugía conservadora y radical no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

A veces se plantea el problema de la conducta a seguir ante un tumor mal estadiado y en que se ha realizado cirugía conservadora. Las opiniones varían entre una nueva laparotomía o reestadiaje o la vigilancia con TAC y Ca 125 periódicos.

Hay que relaparotomizar si se trata de tumores de más de 10 cm o bilaterales, por la posibilidad de que se trate de un carcinoma oculto.

TRATAMIENTO POSTOPERATORIO

El uso de quimioterapia adyuvante es controvertido.

En estadio I no tiene indicación la quimioterapia.

En estadios más avanzados con enfermedad residual tras la cirugía puede estar indicada, aunque el beneficio real no se ha demostrado en ensayos controlados y aleatorizados.

La citorreducción secundaria tras recidivas si está justificada.

No hay evidencia de que las mujeres con cirugía conservadora que posteriormente se embarazan tengan un incremento de la mortalidad por progresión de la enfermedad. Los tratamientos de fertilidad, como la inducción de la ovulación, no están contraindicados.

BIBLIOGRAFÍA

1. UpToDate. Ovarian tumors of low malignant potential.
2. SEGO.Tumores ováricos *borderline*.
3. NCCN.Practice Guidelines in Oncology-v.1.2006.
4. Seidman JD. Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis of prognostic indicators. Hum Pathol 2000; vol.31 (5): 539-557.
5. Geomini P,Bremer G. Diagnostic accuracy of frozen section diagnosis of the adnexal mass: a metaanalysis. Gynecol Oncol 2005; 96:1-9.
6. Tinelli R, Tinelli A. Conservative surgery for borderline ovarian tumors: A review. Gynecol Oncol 2006; 100:185-191.

CONSEJO GENÉTICO EN LA PREDISPOSICIÓN A CÁNCER DE MAMA Y OVARIO

Aitziber Elvira

El cáncer de mama se considera la primera causa de muerte en mujeres de 35-65 años. El cáncer hereditario supone un 5-10% de los casos.

Las complejidades y el efecto psicológico de las pruebas genéticas para mutaciones BRCA1 y BRCA2 originaron clínicas especializadas de genética y alto riesgo de cáncer. Es necesario tener en cuenta que existen, además de los genes identificables, otros no identificables implicados en la agregación familiar.

Un programa de genética de cáncer amplio debe incluir, además de la prueba genética, una asesoría anterior y otra posterior a la prueba.

FASE I: ASESORÍA PREPRUEBA

El clínico (ginecólogo, oncólogo, cirujano, etc.) deberá enviar a la paciente a dicho programa para la realización de posibles test genéticos, atendiendo a los siguientes criterios de inclusión (datos del laboratorio de Genética Molecular del Hospital de Cruces – Dra. Isabel Tejada)

- Un caso de cáncer de mama menor o igual a 40 años.
- Diagnóstico de cáncer de mama y ovario en la misma mujer.
- Dos o más casos de cáncer de mama en la familia, emparentados de primer grado, uno de los cuales es menor de 50 años o es bilateral.
- Un caso de cáncer de mama menor de 50 años o bilateral y un caso de cáncer de ovario en familiar de primer grado.

- Tres o más casos de cáncer de mama y ovario en la familia, en parientes de primer o segundo grado.
- Dos casos de cáncer de ovario en la familia, en parientes de primer grado.
- Un caso de cáncer de mama en el varón y familiares de primer o segundo grado con cáncer de mama u ovario.

En la ‘Baylor College of Medicine Cancer Genetics Clinic’, el proceso de asesoría previa a la prueba incluye dos fases: la primera es el contacto inicial con la persona que requiera la asesoría y que normalmente se lleva a cabo por teléfono.

Una historia de los antecedentes familiares detallada es una etapa importante en esta fase. Los detalles deben incluir a todos los miembros de la familia con cáncer y su edad cuando se diagnosticó, tanto en la rama materna como en la paterna, y también los miembros de la familia sanos y sus edades.

Es importante la información sobre todos los tipos de cáncer, y antes de llevar a cabo pruebas de BRCA1 y BRCA2, es necesario considerar estos otros trastornos genéticos.

Trastorno	Gen	Cánceres asociados
Sd. Li- Fraumeni	TP53	Sarcomas de la niñez, cánceres de hueso, mama, cerebro, pulmón y leucemia.
Ataxia- Telangiectasia	ATM	Cáncer de mama en portadores.
Cáncer de colon hereditario No polipoideo	hMSH2, hMLH1	Cáncer colorrectal, endometrial, ovárico, de vía biliares y ureteral.
Sd. De Cowden	PTEN	Cáncer de mama, tiroides y colorrectal.
Sd. De Peutz- Jeghers	STK11	Pólipos gastrointestinales, cáncer de ovario y mama.

Una vez que se completa la historia familiar, se construye el árbol genealógico y se recopila la documentación médica de los casos de neoplasia. La visita de asesoría incluye un comentario sobre la genética de la susceptibilidad a cáncer de mama y ovario, el riesgo de cáncer para el individuo basado en el antecedente familiar y otros factores de riesgo, y el riesgo de llevar una mutación genética en uno de los genes de susceptibilidad a cáncer.

Tras la realización del árbol genealógico, pueden ocurrir los siguientes supuestos:

- No hay agregación familiar: Se informa a la paciente de los datos de la población general y de los métodos de cribado.
- Existe agregación familiar, pero sin criterios de síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario: Se realiza un informe de valoración del riesgo y se dan las recomendaciones adecuadas, estimando el riesgo por el modelo de Claus (valora los fami-

liares de primer y segundo grado y la edad de diagnóstico). No se recomienda la identificación del BRCA.

- Criterios de síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario: Información de la historia natural y bases genéticas. Se recomienda la prueba diagnóstica.

366 Inbal M. Barnes-Kedar y Sharon E. Plon

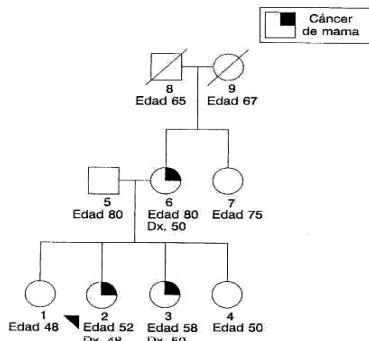


Fig. 4. Ejemplo de una familia con riesgo moderado. Se diagnosticó cáncer de mama en el caso índice a los 48 años de edad. A su hermana y madre se les diagnosticó cáncer de mama a los 50 años. No existen familiares femeninos con cáncer de ovario. Ella tiene un riesgo moderado, de 11.3%, de llevar una mutación en *BRCA1* o *BRCA2* con base en el modelo BRCAPRO.

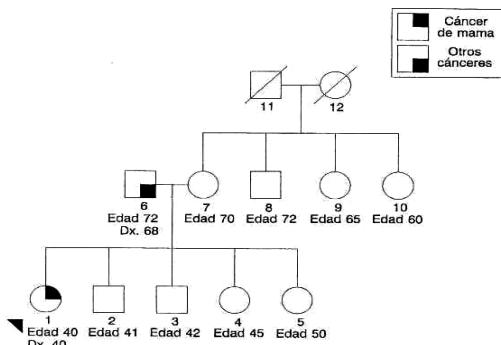


Fig. 5. Ejemplo de una familia con riesgo bajo. Se diagnosticó cáncer de mama en el caso índice a los 40 años de edad. Sin embargo, tiene múltiples familiares mujeres que no han tenido cáncer. En consecuencia, el riesgo de llevar una mutación en *BRCA1* o *BRCA2* es bajo, del 1.2%, con base en el modelo BRCAPRO.

FASE II: ESTUDIO GENÉTICO

La persona a la que se le hace el estudio genético es a una persona **afecta** de cáncer. Debe prestarse atención a los siguientes criterios de selección:

- Se debe elegir una única persona para el estudio.
- Debe tener neoplasia de mama y/u ovario. De entre ambos, escoger el de ovario.
- Si fuera posible, el miembro de la familia que fue afectado con la edad más joven.
- Si existiera un varón diagnosticado de cáncer de mama, darle preferencia sobre las mujeres.

Es importante la realización de un consentimiento informado que trate los siguientes temas:

1. Propósito de la prueba.
2. Posibles resultados.
3. Alternativas de la prueba.
4. Patrón de herencia de la mutación.
5. Índice de detección y precisión de la prueba.
6. Efecto psicológico relacionado con el conocimiento del estado genético.
7. Posibles riesgos de discriminación de seguros.
8. Opciones disponibles para tratamiento, prevención y vigilancia.

En el caso de enviar una muestra al Hospital de Cruces, es necesario acompañar las muestras de dos documentos, el consentimiento informado de los pacientes y el protocolo clínico cumplimentado.

FASE III: INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

EL OBJETIVO DE ESTA FASE ES PROPORCIONAR LOS RESULTADOS DE LA PRUEBA GENÉTICA. TODO LO QUE SE DIGA EN ESTA CONSULTA AFECTARÁ AL ESTADO PSICOLÓGICO Y EMOCIONAL DE LA MUJER Y DE SUS FAMILIARES.

- **RESULTADO POSITIVO.** Un resultado positivo es cuando se encuentra una mutación perjudicial en BRCA1 o BRCA2 y, en consecuencia, el resultado es informativo.

El hecho de saber que lleva una mutación puede provocar ansiedad, en particular en mujeres que no están afectas de cáncer. Las mujeres afectadas, en ocasiones, pueden acoger bien una explicación sobre la razón por la que presentaron cáncer de inicio temprano. Un resultado positivo también suele ayudar a aclarar decisiones médicas y planear estrategias de detección.

Se realizará estudio genético a familiares que puedan ser susceptibles y así lo deseen.

- Familiar positivo: Ha heredado la mutación patogénica y su riesgo de cáncer de mama y ovario es superior.
 - Familiar negativo: No ha heredado la mutación por lo que su riesgo es el mismo que el de la población general.
-
- **RESULTADO NEGATIVO:** Significa que no se identificó una mutación en los genes BRCA1 y BRCA2 con los métodos actuales. Otras mutaciones de otros genes quedan sin identificar, con lo cual, no se puede descartar que la familia esté predisposta. En muchos casos, puede encontrarse un resultado negativo porque el cáncer es esporádico y no se debe a ninguna causa hereditaria. Esto es más probable en familias de riesgo bajo con una o algunas mujeres afectadas.

El verdadero negativo es aquel miembro de una familia que no ha heredado una mutación patogénica ya conocida, que se encuentra en sus familiares de primer o segundo grado. Este miembro, por lo tanto, dejará el programa de cribado especial para el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario.

CONCLUSIÓN

El estudio genético es por lo tanto, un procedimiento complejo pero que da como resultado una mejor comprensión del riesgo de cáncer.

Los objetivos de la investigación en el presente y futuro deben ser identificar genes adicionales que predispongan al cáncer, definir los factores genéticos y ambientales que influyen en el riesgo de las pacientes que tienen la mutación y mayor conocimiento sobre vigilancia, quimioprevisión y cirugía para disminuir tanto la morbilidad como la mortalidad en estas familias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso Muñoz C. Predisposición hereditaria al cáncer de mama y ovario. El consejo genético en el cáncer familiar. Master Universitario en Patología Mamaria y Senología 2004.
2. Inbal M. Barnes-Kedar. Asesoría del paciente con riesgo en la era de BRCA1 y BRCA2.
3. Fady Phouny-Collado et al. Hereditary Breast And Ovarian Cancer: What the Primary Care Physician Should Know. Obstet Gynecol Surv 2004;59(7):537-542.
4. Protocolo de estudio genético para el cáncer de mama/ovario Hereditario. Hospital de Cruces.

ENFERMEDAD DE PAGET VULVAR

Aitziber Elvira

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Paget vulvar representa menos del 1% de las neoplasias vulvares. Al contrario de la enfermedad de Paget de la mama que se asocia frecuentemente con carcinoma ductal subyacente, sólo el 10-12% de las pacientes presentan enfermedad de Paget invasiva y 4-8% un adenocarcinoma concomitante. Además pueden coexistir en algunos casos adenocarcinomas de colon (78%) y de otras localizaciones como mama, cérvix, uretra, glándulas de Bartholino y piel (25%).

CLÍNICA

Se presenta como prurito vulvar, muchas veces de larga evolución, con sensación de inflamación genital. Predomina en mujeres posmenopáusicas. La lesión tiene aspecto ezcematoide a simple vista y suele iniciarse en porciones de la vulva que tienen pelo. Se puede extender y afectar a mote de venus, muslos y glúteos. Se ha descrito también la extensión a mucosa de recto, vagina y vías urinarias. Las lesiones más extensas tienen aspecto aterciopelado. En un inicio podría interpretarse erróneamente como candidiasis o trastornos neoplásicos de la piel y mucosa vulvar como el liquen escleroso o la hiperplasia de células escamosas. Ello hace que ante la persistencia de trastornos de apariencia benigna, sobre todo en aquellas que se presentan como lesiones eritematosas con zonas blanquecinas sobrelevadas, se requieran biopsias precoces.



Figura 1. Enfermedad de Paget vulvar.



Figura 2. Enfermedad de Paget Vulvar. Las lesiones macroscópicas se extienden más allá de la vulva.

HISTOPATOLOGÍA

Se observan células de Paget, con nucleolos grandes, y prominentes y con citoplasma abundante, pálido, basófilo y de aspecto granular, dispuestas con tendencia a formar grupos o nidos intraepiteliales similares a glándulas.

El origen es controvertido. Las células de Paget representan células que surgen de la epidermis pero con características glandulares. Su origen puede provenir de una misma célula madre epitelial indiferenciada. La aparición del Paget en la "línea láctea" sugiere el mismo origen embriológico en el Paget mamario y extramamario, y además presentan el mismo fenotipo.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Es importante destacar dos entidades muy frecuentemente asociados que son el cáncer mamario y el cáncer de colon. Es por ello necesario solicitar mamografía y enema opaco a todas las pacientes diagnosticadas de enfermedad de Paget vulvar.

TRATAMIENTO

A DIFERENCIA DEL CÁNCER DE CÉLULAS ESCAMOSAS *IN SITU*, EN EL CUAL LA EXTENSIÓN HISTOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD SE CORRELACIONA ESTRECHAMENTE CON LA LESIÓN MACROSCÓPICA, LA ENFERMEDAD DE PAGET SUELE EXTENDERSE BASTANTE MÁS ALLÁ DE LA LESIÓN MACROSCÓPICA, LO CUAL GENERA BORDES QUIRÚRGICOS POSITIVOS, Y RECURRENCIAS LOCALES FRECUENTES, A MENOS QUE SE REALICE UNA RESECCIÓN AMPLIA.

Berget et al, en 1989 recogieron 14 casos de mujeres a las que se les practicó cirugía conservadora que preservaba la apariencia y la función sexual. De ellas, 3 desarrollaron otra vez la enfermedad: dos fueron por margen positivo, lo que se diagnóstico como persistencia y una única mujer desarrolló una recurrencia con márgenes quirúrgicos negativos. Se comenzaba a discutir el tratamiento conservador.

Los adenocarcinomas subyacentes suelen ponerse de manifiesto desde el punto de vista clínico. Esto no ocurre siempre por lo que debe resecarse la dermis subyacente para que la valoración histológica sea la adecuada. El láser no es válido. Si existe adenocarcinoma invasivo, deberá tratarse de la misma forma que el carcinoma escamoso, es decir, realizando vulvectomía radical y linfadenectomía.

Las lesiones recurrentes, por regla general suelen ser *in situ* y se tratarán mediante resección quirúrgica, y representan el 12,4% por lo que es necesario un riguroso control después de la intervención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bacigaluppi A et al. Enfermedad de Paget vulvar. www.hcp.org.ar
2. S Berek. Ginecología de Novak 1997: 479-82
3. Bergen S. Conservative management of extramammary Paget's disease of the vulva. Gynecol Oncol. 1989 May; 33(2): 151-6
4. González-Merlo J. Enfermedades de la vulva. Paget Vulvar.

GUÍAS CLÍNICAS EN EL “SCREENING” DEL CÁNCER DE CÉRVIX

Ainhoa Becerro

Human papillomavirus

THE BETHESDA SYSTEM 2001

Recomendaciones:

- ¿Cuándo comenzar con las citologías?
- ¿Cada cuánto realizar el despistaje?
- ¿Debe realizarse screening tras histerectomía?
- ¿Cuándo interrumpir el screening?

Screening combinado de test de DNA de papillomavirus con citología

Manejo de mujeres con resultados citológicos anormales

1. Citología interpretada como ASC-US
2. Citología interpretada como ASC-H
3. Citología interpretada como LSIL
4. Citología interpretada como HSIL
5. Citología interpretada como AGC

Manejo de situaciones especiales

1. Anomalías citológicas durante la gestación
2. Anomalías citológicas en inmunodeprimidos

Futuro: prevención y vacuna de HPV

GUÍAS CLÍNICAS EN EL “SCREENING” DEL CÁNCER DE CERVIX

La reducción de la incidencia y de la mortalidad del cáncer de cérvix en los últimos 50 años se atribuye al screening de citología cervical con el test de Pap (reducción de hasta el 70%). Aunque es una prueba altamente extendida, la mayoría de las mujeres con cáncer de cérvix no han seguido bien el screening (se estima que un 50% de los casos nunca lo ha realizado y un 10% no lo ha seguido en los últimos 5 años).

De hecho en países con pocos recursos en los que no se realiza citología, es la causa de muerte por cáncer más frecuente en mujeres (acumulan el 80% de todos los diagnósticos y el 80% de la mortalidad total por esta causa).

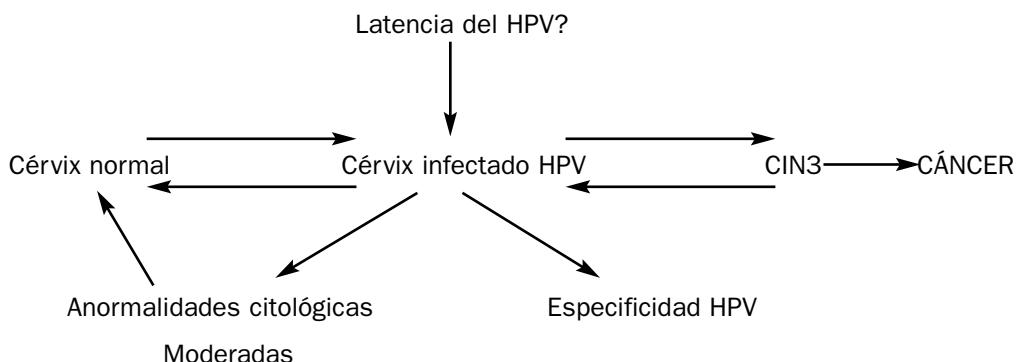
En el mundo, el cáncer de cérvix es la 2^a causa más frecuente de cáncer en mujeres y la 3^a causa de muerte por cáncer.

El papilomavirus (HPV) es causa necesaria aunque no suficiente en la oncogenia de éste cáncer. Su tasa de infección es elevada: se estima que el 75% de las mujeres han sido expuestas a HPV (de alto o bajo riesgo) en algún momento de su vida y que más del 20% de mujeres jóvenes son positivas en el screening poblacional para HPV de alto riesgo.

Recientes estudios moleculares indican la presencia en el 100% de los casos de material genético del HPV en las lesiones precursoras de cáncer y en los cánceres invasivos. Es necesaria la infección persistente por un HPV de alto riesgo, pero no es el único requerimiento; hay otros cofactores como el tabaquismo, la multiparidad, largo uso de anticoncepción oral, historia de otras enfermedades de transmisión sexual, alto número de parejas sexuales, inmunosupresión, etc. de todas ellas, el tabaquismo es la que presenta el mayor riesgo asociado.

Afortunadamente, la mayoría de infecciones por HPV son superadas inmunológicamente y la mayoría de las displasias regresan antes de ocurrir la transformación maligna.

La historia natural del cáncer de cérvix con un gran periodo de latencia, es aprovechado en los programas de screening permitiéndonos intervenir y diagnosticar a tiempo anormalidades citológicas y HPV de alto riesgo.



HUMAN PAPILLOMAVIRUS

El HPV es un virus DNA de doble cadena, reconocido como causa necesaria pero no suficiente en el cáncer de cérvix. Se han descrito más de 100 distintos, de los cuales cerca de 40 se pueden localizar en el área cervicovaginal.

Debe ser considerada una infección de transmisión sexual cuyo factor de riesgo más importante es el número de parejas y contactos sexuales. Otro factor de riesgo importante es la edad: máxima prevalencia a los 20 y 24 años; decrece hasta los 35; posteriormente permanece estable hasta los 50 para descender nuevamente.

La prevalencia de infección por HPV se encuentra entre 14%-35%, que variará dependiendo de la población de estudio y el método diagnóstico empleado.

La infección puede ser diagnosticada: clínicamente (visualización directa de verrugas genitales), citológicamente (test de Pap) o virológicamente (detección de DNA).

La mayoría de las lesiones producidas por el HPV son subclínicas.

Clínicamente podremos observar las verrugas genitales (condylomata acuminata), típicamente múltiples, bien localizadas, de crecimiento papilomatoso que se pueden presentar en introito, vulva, periné, ano y cérvix.

Los efectos citológicos del HPV son amplios, y varían desde leves anormalidades como la coilocitosis hasta anormalidades severas (CIN1,2,3...) como se verá más adelante.

Diversos estudios han diferenciado HPV de alto y de bajo riesgo. El principal factor de riesgo para infectarse de un HPV de alto riesgo es la *edad joven* y todos los parámetros relacionados con la vida sexual (número de parejas, de contactos, comienzo de relaciones sexuales precoz, etc). Dentro de este grupo de alto riesgo el **HPV16** y **HPV18** representan juntos las 2/3 partes de los casos de cáncer, mientras que los casos de bajo riesgo es infrecuente que den lugar a neoplasia.

La habilidad de la infección por HPV de progresar hacia la malignidad es causada en gran parte por la actividad de las oncoproteínas primarias E6 y E7 (también hay otras oncoproteínas que completan su actividad como E4 y E5) que manipulan las células reguladoras del ciclo, induciendo anormalidades cromosómicas y bloqueando la apoptosis.

Afortunadamente, la mayoría de los test DNA del HPV positivos son aclarados o superados inmunológicamente. Según un estudio de Ho et al, la mujer joven es muy eficiente adquiriendo la infección por HPV pero también superándola inmunológicamente, con una duración media de la infección de 8 meses, y con un aclaramiento del 70% de los casos a los 12 meses y un 81% en 24 meses.

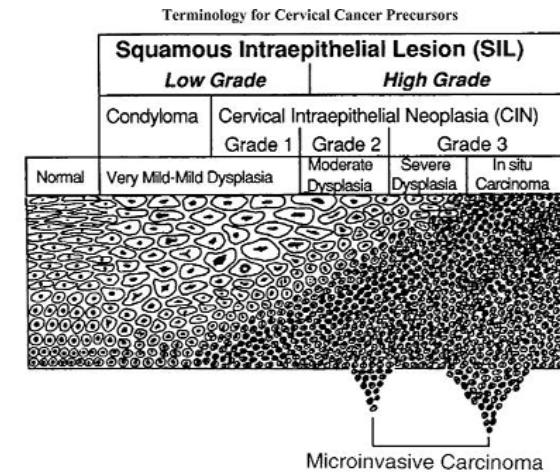
El test molecular para HPV de alto riesgo que se comercializa y que está aprobado por la FDA y ACS y la ACOG es el Hybrid Capture 2 (HC2), que combina los 13 más importantes HPV de alto e intermedio riesgo: **HPV tipo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68.**

THE BETHESDA SYSTEM 2001

La Conferencia Internacional de Bethesda 2001 actualizó el sistema de nomenclatura e información de la citología del cérvix uterino. El término «diagnóstico» ha sido sustituido por «interpretación» o «resultados», precisándose que la citología cervical es un test de cribado o screening, que en ciertos casos puede contribuir al diagnóstico.

El Sistema Bethesda tiene como objetivo básico conseguir una buena comunicación entre el laboratorio y el clínico

TBS 2001	TBS 1991	
SPECIMEN TYPE <i>Indicate conventional smear (Pap smear) vs. liquid-based vs. other</i>	SPECIMEN TYPE <i>Indicate cervical or vaginal</i>	with <i>Actinomyces</i> spp. - Cellular changes associated with Herpes simplex virus
SPECIMEN ADEQUACY <i>Satisfactory for evaluation (describe presence or absence of endocervical/ transformation zone component and any other quality indicators, eg partially obscuring blood, inflammation, etc.)</i>	SPECIMEN ADEQUACY <i>Satisfactory for evaluation.</i>	NON-NEOPLASTIC FINDINGS (Optional to report; list not inclusive): Reactive cellular changes associated with - inflammation (includes typical repair) - radiation - intrauterine contraceptive device (IUD) Glandular cells status post hysterectomy Atrophy
Unsatisfactory for evaluation... (specify reason) - Specimen rejected/ not processed (specify reason) - Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormality because of (specify reason)	Satisfactory for evaluation but limited by... (specify reason)	Other Endometrial cells (<i>in a woman ≥40 years of age</i>) (<i>Specify if "negative for squamous intraepithelial lesion"</i>)
GENERAL CATEGORIZATION (optional) <i>Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy</i>	GENERAL CATEGORIZATION (optional) <i>Within Normal Limits</i>	Epithelial Cell Abnormalities- SQUAMOUS CELL Atypical squamous cells - of undetermined significance (ASCUS) - cannot exclude HSIL (ASC-H) Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) (<i>encompassing: HPV/mild dysplasia/CIN 1</i>) High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) (<i>encompassing: moderate and severe dysplasia, CIS; CIN 2 and CIN 3</i>) - with features suspicious for invasion Squamous cell carcinoma
INTERPRETATION / RESULT <i>Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy (report with organisms or non-neoplastic findings if no neoplasia)</i> ORGANISMS: - <i>Trichomonas vaginalis</i> - Fungal organisms morphologically consistent with <i>Candida</i> spp. - Shift in flora suggestive of bacterial vaginosis - Bacteria morphologically consistent	Benign Cellular Changes: See Descriptive Diagnosis	Epithelial Cell Abnormalities- SQUAMOUS CELL Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US); Qualify Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) - <i>Encompassing: Human papillomavirus (HPV)/mild dysplasia/CIN 1</i> High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) - <i>Encompassing: Moderate dysplasia, severe dysplasia, and carcinoma in situ / CIN 2 and CIN 3</i> Squamous cell carcinoma
DESCRIPTIVE DIAGNOSES	GLANDULAR CELL Atypical - endocervical cells (NOS or specify) - endometrial cells (NOS or specify) - glandular cells (NOS or specify)	GLANDULAR CELL Endometrial cells, cytologically benign, in a postmenopausal woman Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS); Qualify Endocervical adenocarcinoma Endometrial adenocarcinoma Extraterrine adenocarcinoma Adenocarcinoma, NOS
	OTHER MALIGNANT NEOPLASMS: Specify	OTHER MALIGNANT NEOPLASMS: Specify
	ANCILLARY TESTING (as appropriate)	
	AUTOMATED REVIEW (as appropriate)	
	EDUCATIONAL NOTES AND SUGGESTIONS (optional)	



Abbreviations: SIL – squamous intraepithelial lesion

RECOMENDACIONES

¿CUÁNDO COMENZAR CON LAS CITOLOGÍAS?

Las mujeres deben empezar con el screening citológico aproximadamente a los tres años de comenzar las relaciones sexuales, o no más tarde de los 21 años.

Como se ha visto antes el proceso más frecuente es que una mujer joven se infecte por el HPV y que la infección sea superada en un periodo de 8 a 24 meses.

Una vez que el cérvix ha sido infectado, si la infección no es superada, el virus permanece latente durante un periodo que puede durar años.

Tras este periodo de latencia, algún elemento no bien conocido puede estimular al virus que comenzaría a replicarse dando lugar a una infección activa. Esto se traduce citológicamente en coilocitosis y el resultado del Test de Pap sería probablemente de LSIL. De forma alternativa, el virus puede despertar de ese periodo de latencia integrándose en las células protectoras del proceso regulador, resultando cambios displásicos severos, esto es, CIN 2 ó 3.

Teniendo en cuenta el largo periodo de latencia entre la infección inicial por HPV y el desarrollo de displasia de alto grado, no tiene mucho sentido comenzar con las primeras citologías antes de unos cuantos años de la primera relación sexual.

Realizándolas antes de los 3 años, identificaríamos una relativamente alta proporción de células escamosas atípicas (ASC) o lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL), muy pocas lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL) y ningún cáncer.

Pero de estos hallazgos:

- La mayoría de LSIL en este grupo de edad (incluso más del 94% según algunos estudios), revierte en un periodo de 36 meses.
- Aunque teóricamente dentro de los HSIL la diferenciación entre CIN2 y CIN3 resulta imprecisa, la mayoría de HSIL en adolescentes, se tratan de CIN2, que además son más propensas a regresar que los CIN3.

Por lo que, esperar tres años desde la primera relación sexual, permite que muchas de esas lesiones que son transitorias se superen espontáneamente, mientras que estamos a tiempo de prevenir el cáncer de las infecciones de HPV más persistentes.

Independientemente de lo anterior, tanto la ACS como la ACOG recomiendan para los adolescentes sexualmente activos exámenes ginecológicos periódicos y precoces para detectar posibles enfermedades de transmisión sexual (test en orina para *Chlamidia* o *N. Gonorrea* sin necesidad de examen pélvico); consejos sobre prácticas de sexo seguro y contracepción.

¿CADA CUÁNTO REALIZAR EL DESPISTAJE?

El screening debe ser llevado a cabo cada 1 ó 2 años hasta los 30 años.

En las mujeres que han seguido bien el despistaje con 30 o más años, puede realizarse cada 2 ó 3 años (Nivel B de evidencia).

Recomendando el screening prácticamente anual durante la década de los treinta, multiplicamos las oportunidades de detectar aquellas lesiones verdaderamente premalignas. Ej.: CIN2 o 3.

Tanto la ACOG como la ACS recomiendan exámenes más frecuentes en mujeres:

- Expuestas in útero a dietilestilbestrol
- Inmunocomprometidas
- Con historia de CIN2 o 3.

Una citología aislada tiene una sensibilidad del 60 al 80% para detectar lesiones de alto grado, y un valor predictivo negativo del 98,4% al 99,8%.

Varios test de Pap negativos aumentan el grado de confianza para considerar a la mujer libre de lesiones malignas.

No obstante, *Miller et al.* En un estudio de casos y controles, encontraron que comparando con el screening citológico anual la OR de cáncer invasivo es de 1.7 en el screening bianual y de OR: 2 en el trianual. El riesgo absoluto de cáncer invasivo en su población era de aproximadamente 6 entre 100.000 pacientes.

Esta cifra no es muy elevada, pero no es cero. Entonces, ¿cuál es la desventaja para no realizarlo anualmente?. Para responder a esta pregunta se realizó un estudio siguiendo el modelo de Markov, en el que asumieron 3 test de Pap negativos en una población

de 100.000 mujeres, y estimaron que el screening en un año tras el último negativo en lugar de en 3 años, prevendría:

- 3 cánceres en mujeres entre 30 y 44 años
- 1 cáncer entre 45 y 59 años
- Ninguno en mujeres de más de 60 años.

También se calcularon los costes de los procesos adicionales para prevenir cada cáncer:

- Por cada uno que se prevendría hay que realizar 69.665 citologías y 3.861 colposcopias en el grupo entre 30 y 44 años
- En el grupo entre 45 y 59 años, 209.314 citologías y 11.502 colposcopias.

¿DEBE REALIZARSE SCREENING TRAS HISTERECTOMÍA?

El screening con citología vaginal no está indicado en mujeres que han sido hysterectomizadas por motivos benignos.

Tras la histerectomía la citología vaginal solo serviría como test para neoplasias vaginales, que sin historia de displasia de alto grado, es la neoplasia ginecológica más infrecuente (1-4% de las neoplasias ginecológicas malignas).

Además las neoplasias intraepiteliales vaginales (VAIN), progresan menos frecuentemente a cáncer invasivo y cerca del 95% regresan espontáneamente a diferencia de su homólogo cervical CIN (67%).

Las mujeres con historia previa de CIN2 ó 3 o cáncer, deben continuar con las citologías tras la histerectomía hasta que 3 exámenes consecutivos sean negativos en un periodo de 10 años.

Según estudios, el RR de VAIN en estas mujeres es de hasta 4,67.

La citología anual debe continuar en las expuestas a dietilestilbestrol in útero(DES) y en las inmunocomprometidas.

¿CUÁNDO INTERRUMPIR EL SCREENING?

Este es uno de los puntos donde ACS y ACOG difieren.

La ACS propone que se puede interrumpir el screening a los 70 si: tiene 3 o más consecutivos, bien documentados y técnicamente satisfactorios negativos, sin test anormales en los últimos 10 años.

La ACOG anota que la evidencia es inconcluyente para establecer una edad para interrumpir las citologías, más allá del cual no es coste-efectiva.

Aunque la prevalencia de HPV disminuye con la edad y es menor del 10% en mayores de 60 años, se está detectando un nuevo pico de aumento en algunas poblaciones. Además recogen el 25% de los nuevos casos de cáncer de cérvix y sufren el 41% de la mortalidad por esta causa.

"SCREENING" COMBINADO DE TEST DE DNA DE PAPILLOMAVIRUS CON CITOLOGÍA

La técnica combinada de test de DNA de Papillomavirus de alto riesgo más citología es una modalidad aceptable en mujeres de más de 30 años.

Si ambas pruebas fueran negativas, el siguiente screening no debería tener lugar antes de 3 años.(Nivel B de evidencia)

Tradicionalmente se ha aceptado que la sensibilidad de una citología aislada es de aproximadamente 50-60%. Estudios más recientes hablan de sensibilidad de 70-80% en la citología convencional y de 85-95% en la de base líquida (esta última, tendría una tasa de falsos negativos del 15-35% para CIN3 o cáncer).

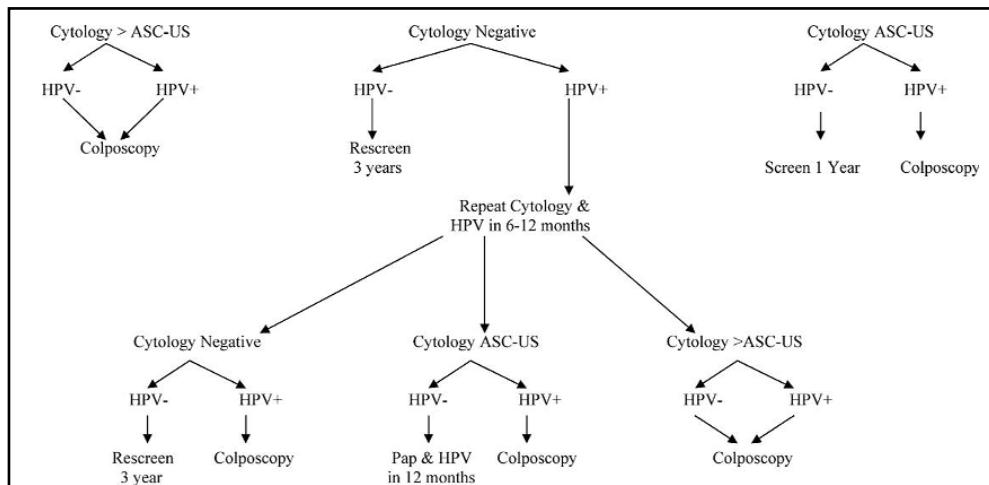
Comparando con la citología el test de DNA de Papillomavirus es mucho más sensible (cerca al 100% para CIN2 y 3), menos específico (E:87% frente a E:95.3% de la citología en CIN2 y 3), y con un valor predictivo negativo muy superior (cerca al 100% en CIN2 y 3).

Combinando ambas técnicas se consigue mayor sensibilidad, y mayor valor predictivo negativo, aunque se pierde en especificidad, respecto a la citología sola.

Se comienza el screening a los 30 o más años tras el análisis de la prevalencia de HPV e incidencia de lesiones en cérvix. La prevalencia del HPV tiene un pico en los 20, mientras que la incidencia de cáncer en esta etapa es extremadamente baja; la incidencia de CIN2 y 3 sin embargo aumenta rápidamente en la década siguiente.

Incluir a mujeres más jóvenes nos daría una tasa inaceptable de falsos positivos. Un resultado positivo en el test de DNA de Papillomavirus en mayores de 30 años se correlaciona mejor con la lesión de cérvix, y es más probable que se trate de infecciones persistentes (más que infección reciente), que supone un factor de riesgo de displasia (disminuye la sensibilidad pero aumenta la especificidad).

Se realiza cada 3 años ya que tras 2 resultados negativos la probabilidad de desarrollar un cáncer invasivo en menos tiempo es extremadamente improbable. Repetir el screening a intervalos más cortos no es costo-efectivo, esto es, aumenta sustancialmente los costes sin modificar la esperanza de vida.



	1998 Consenso	2002 GuiaS Clinica ACS	ACOG2003*	USPSTF 2003
Cuándo comenzar el screening	18 años o cuando comienzen las relaciones	21 años o 3 años posterior al inicio de relaciones	21 años o 3 años posterior al inicio de relaciones	21 años o 3 años posterior al inicio de relaciones
Intervalo de screening	Tres años consecutivos y si todos negativos a decisión del facultativo	Anualmente hasta los 30 años, bianual si se realiza citología en medio líquido. Posteriormente si tres negativas, espaciar cada 2-3 años	Anualmente hasta los 30 años, con metodo convencional o en medio líquido. Posteriormente si tres negativas y no historia de CIN 2,3, cada 2-3 años.	Cada 3 años
Cuándo finalizar	No límite por edad	A los 70 años, si buen seguimiento y mujer de bajo riesgo**	No evidencia de límite superior de edad para suspender screening	A los 65 de años si mujer de bajo riesgo y bien controlada previamente
Posthisterectomía	Ninguna recomendación	No realizar si la histerectomía fue por patología benigna y no historia previa de CIN 2-3	No realizar si la histerectomía fue por patología benigna y no historia previa de CIN 2-3***	Suspender screening si no historia de patología cervical o cáncer de cérvix
Métodos adicionales	No recomendaciones	La citología + HPV estaría indicada en mujeres de más de 30 años. Si ambas pruebas negativas, espaciar control a 3 años.	La citología + HPV estaría indicada en mujeres de más de 30 años. Si ambas pruebas negativas, espaciar control a 3 años.	No hay evidencia en contra o a favor de la ctología en medio líquido o el estudio computerizado
Screening tras tratamiento del CIN 2-3.	No recomendaciones	No recomendaciones	Control anual hasta que tres citologías resulten negativas	No recomendaciones
Exámenes ginecológicos anuales	Examen anual	No recomendaciones	Examen anual, junto con estudio pélvico anual	No recomendaciones

* Nivel evidencia C, basado en opiniones de expertos y consensos. ACOG señala que existe la posibilidad de individualizar los screening, de cuando comenzar, acabar...., esto incluye la posibilidad de la citología anual como aceptable.

Los adolescentes deben de ser educados en cuanto los riesgo de transmisión sexual, con un programa educativo, aunque los controles se inicien tras tres años de relaciones.

Control anual en mujeres expuestas al DES y en las VIH+.

** En las mujeres de mas de 70años se puede suspender el control, si en los 10 años previos se tiene conocimiento de control, con resultado normal, en caso de no control o desconocimiento del resultado de este, deberia de continuarse el control. En caso de historia previa de HPV positivo, de momento no hay datos para suspender el control.

*** En mujeres con CIN 2-3 previos o cuando sea desconocido, se continuará con el control hasta tres citologías negativas, y si en los 10 años previos a la histerectomía no ha habido citologías anormales.

MANEJO DE MUJERES CON RESULTADOS CITOLOGICOS ANORMALES

1. CITOLOGÍA INTERPRETADA COMO ASC-US

ASC-US: atypical squamous cells of undetermined significance

ASC-H: atypical squamous cell-cannot rule out high-grade

Ante todo señalar, que los ASC no son diagnósticos, sino interpretaciones subjetivas (cuya reproducibilidad es en ocasiones menor del 50%).

ALTS (ASCUS-LSIL Triage Study) es un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado que evalúa el manejo de los ASCUS y LSIL. Las mujeres en este estudio con hallazgos citológicos de ASCUS o LSIL, se aleatorizaron en 3 grupos: colposcopia, citologías repetidas en intervalos cortos, Test de ADN de HPV de alto riesgo.

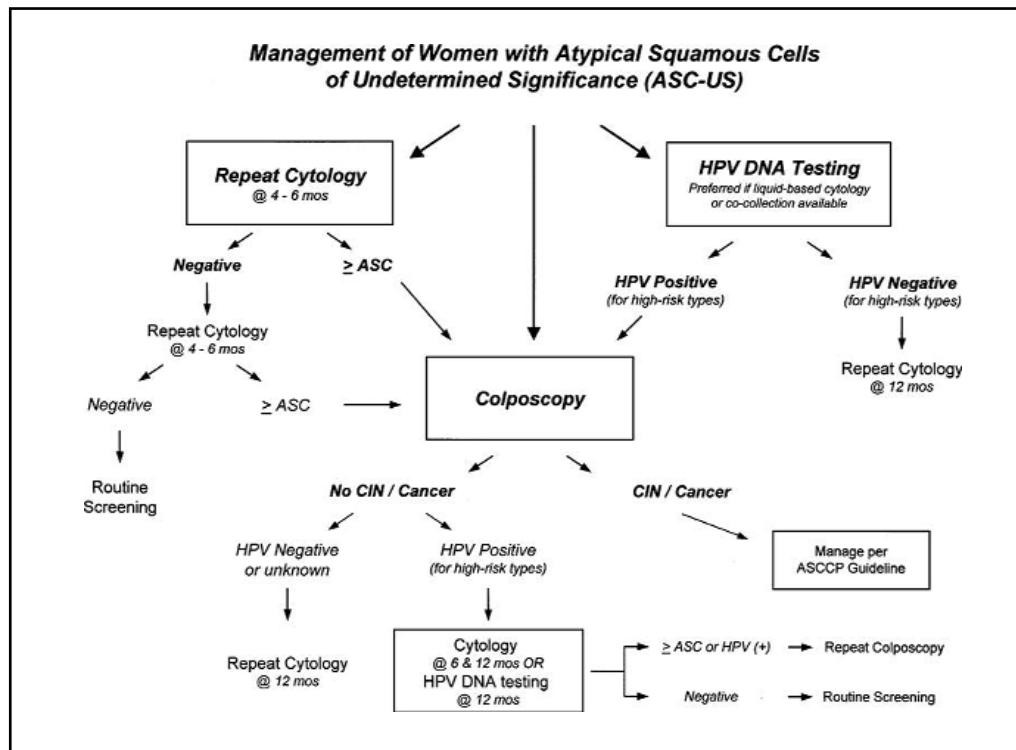
Teóricamente, la colposcopia debería detectar todas las lesiones CIN2 y 3, sin embargo debido a la baja prevalencia de CIN2 y 3 en mujeres con citología de ASCUS (6,4% y 11,9% respectivamente) hace que el valor predictivo positivo de la colposcopia baje muchísimo. Además, no es tan sensible para la detección de CIN2 y 3 como se pensó en un comienzo, ya que solo el 53,6% de los CIN3 identificados en los 2 años de seguimiento del estudio fueron detectados por la colposcopia inicial.

	% Sensitivity for CIN 3 (95% CI)	% Referral (95% CI)
Enrollment HPV DNA test	92.4% (88.7–95.2)	53.2% (51.5–54.9)
HSIL cytology threshold		
1	35.5% (30.0–41.3)	7.1% (6.2–8.0)
2	48.3% (38.8–57.7)	10.2% (8.5–12.0)
3	60.2% (50.8–69.6)	11.7% (9.8–13.6)
LSIL cytology threshold		
1	59.3% (53.4–65.0)	25.1% (23.6–26.6)
2	74.1% (65.8–82.3)	31.7 (29.0–34.4)
3	82.0% (74.7–89.4)	37.2% (34.4–40.1)
ASCUS cytology threshold		
1	83.4% (78.7–87.5)	58.1 (56.4–59.8)
2	95.4% (91.4–99.3)	67.1% (64.4–69.8)
3	97.2% (94.1–100)	72.7% (70.1–75.4)

Reproduced with permission from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1389. CI, confidence interval.

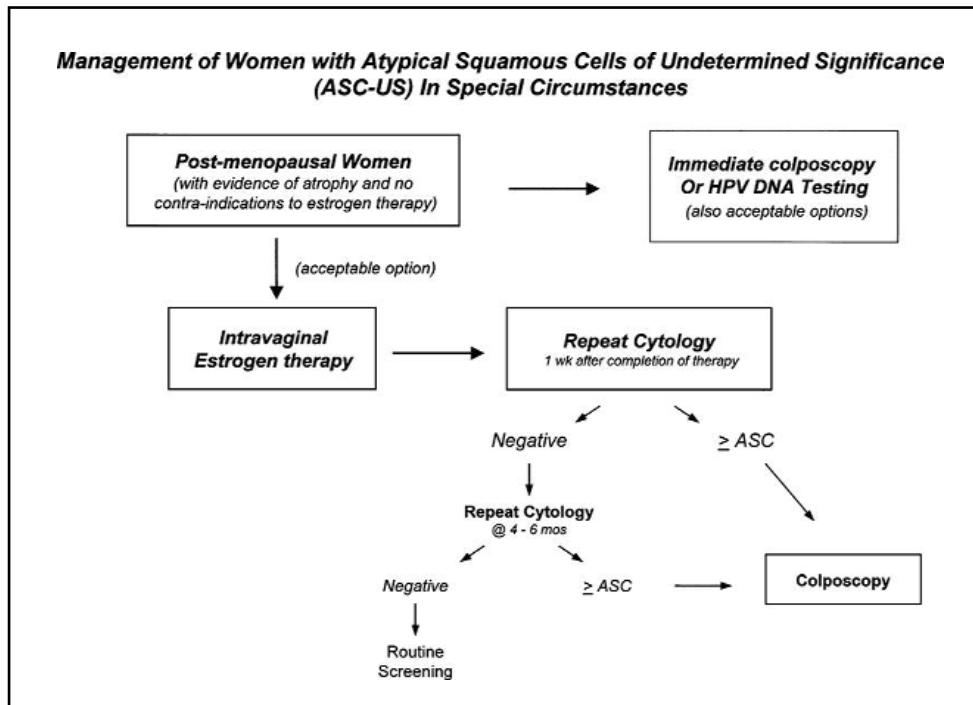
Hay que tener en cuenta las perdidas de seguimiento, que se presentan en estos estudios especialmente para el caso de las citologías repetidas. En el caso del estudio ALTS se minimizaron estas pérdidas por un exhaustivo programa de seguimiento (imposible de seguir en la vida real).

En el algoritmo de la ASCCP (American Society of Colposcopy and Cervical Pathology), cualquiera de las 3 líneas son posibles, aunque recomiendan la realización del Test de DNA de HPV de alto riesgo concomitantemente con la citología de base líquida (combinação costo-efectiva porque minimiza el número de consultas).



Hay situaciones especiales en las que pueden aparecer ASC-US en la citología como reflejo de atrofia vaginal por déficit de estrógenos en mujeres posmenopáusicas o en ocasiones en usuarias de contracción solo con progestágenos. Es más frecuente además que el grupo deficiente en estrógenos sea HPV negativo.

La actitud más aceptable es realizar tratamiento con estrógenos locales (si no tiene contraindicación para ellos), y repetir la citología en una semana de completado el tratamiento. Dos citologías negativas, permiten volver al screening habitual. Si persisten lesiones mayores o iguales a ASC-US, se ofrecerá colposcopia.



Las mujeres inmunocomprometidas sin embargo, tienen un riesgo 2-3 veces superior de ASC-US, HPV+ y CIN que las no inmunocomprometidas. De hecho, la mayoría de las que presentan ASC-US son HPV+, por lo que ante una mujer inmunocomprometida con ASC-US en la citología, su manejo correcto es referirla a colposcopia (hacer test de HPV no es eficiente), independientemente de la carga viral, número de CD4, o tratamiento antirretroviral.

2. CITOLOGÍA INTERPRETADA COMO ASC-H

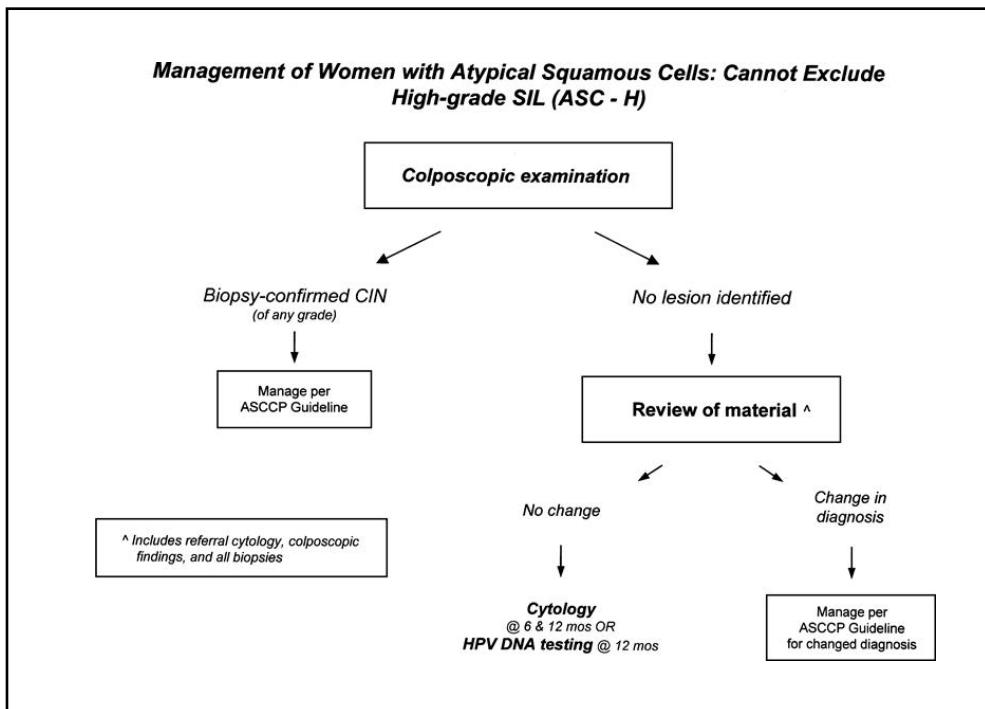
Dentro de la categoría de los ACS, los ASC-H (Atypical squamous cells-cannot rule out high-grade), son de más riesgo y se encuentran menos frecuentemente (0,27% a 0,6% de todas las citologías, o aproximadamente en 1 de cada 10 ASC) que los ASC-US. En un 69,8% de citologías encontraremos HPV de alto grado y en un 40% CIN2 ó 3.

Este mayor riesgo en las mujeres con ASC-H hace que la recomendación sea realizar colposcopia en todas ellas. Si no se encuentra CIN en la misma, las guías de práctica clínica recomiendan revisar las muestras de la citología, colposcopia e histología.

Cytology	HPV Positive	Histology	
		>CIN 2	CIN 3
ASC-US	63%	12%	5%
ASC-H	86%	40%	24%
HSIL	99%	59%	38%

Adapted with permission from Sherman et al.²¹

ASC-H tiene mayor riesgo de enfermedad de alto grado que ASC-US, pero se asocia menos frecuentemente a CIN2 y 3 o cáncer que las interpretaciones en el test de Pap como HSIL, por lo que sin lesión histológica documentada de alto grado no está indicado realizar excisión de las lesiones.



3. CITOLOGÍA INTERPRETADA COMO LSIL

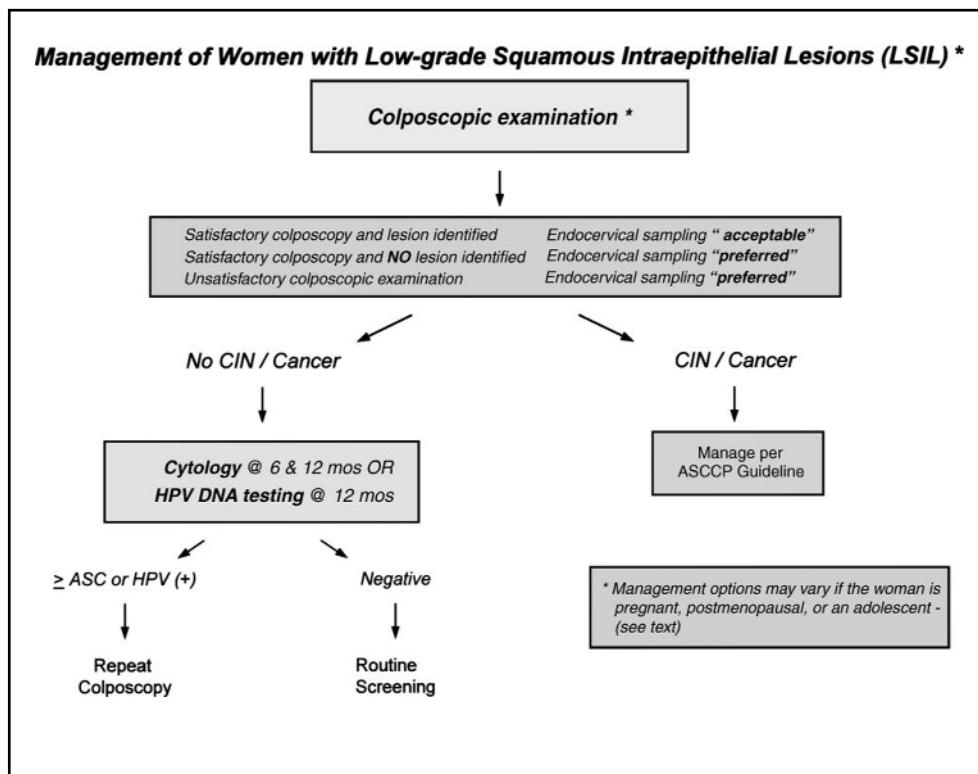
LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion

De las mujeres remitidas por LSIL: el 80% se encontrará CIN1 o menor; pero aproximadamente entre un 9 al 16% se identificará CIN2 o 3 en la biopsia.

Dependiendo de si la exploración colposcópica es satisfactoria, la lesión bien identificada, o de las características de la paciente (adolescente, posmenopáusica, embarazada...) se considerará el legrado endocervical.

Cuando en una exploración colposcópica satisfactoria se confirma con biopsia una lesión CIN1, se puede optar por la actitud expectante y la observación(citología a los 6 y 12 meses o test DNA HPV en 12 meses). En un 57% de casos observaremos regresión de la lesión, pero en un 11% progresará a CIN2 o 3, incluso en 0,3% a cáncer invasivo. No tenemos manera de predecir ni identificar a aquellas mujeres con más riesgo de progresión.

Como alternativas a la citología semianual y test de DNA HPV, se acepta la colposcopia con citología a los 12 meses.



Lo que parece claro es que el porcentaje de casos de CIN1 que regresan es mayor que los CIN2 y este a su vez mayor que CIN3, y que la probabilidad de regresión disminuye con el tiempo. Inversamente, a mayor tiempo, mayor probabilidad de progresión de las lesiones. Por eso, parece razonable recomendar las lesiones persistentes tras 1 ó 2 años de observación o que progresan durante este tiempo.

El tratamiento puede ser con:

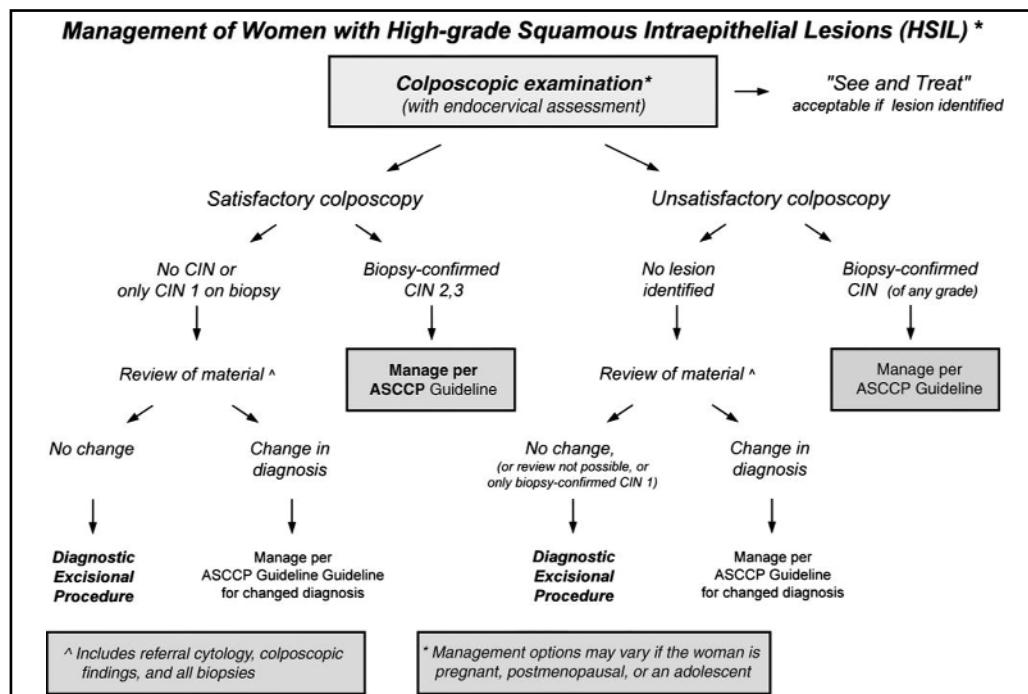
- Terapias ablativas (crioterapia, ablación con láser, electrofulguración y coagulación fría).
- Procedimientos excisionales: láser, LEEP (Loop Electrosurgical Escision Procedure) y conización con bisturí frío.

Si la colposcopia es satisfactoria en un CIN1, cualquier alternativa es aceptable (excepto bisturí frió). Pero si:

- CIN1 recurrente tras una terapia ablativa, se recomienda terapia excisional.
- Si la colposcopia se considera insatisfactoria en CIN1, se debe optar por técnicas excisionales. Excepto: adolescentes, gestantes o inmunodeprimidas.

4. CITOLOGÍA INTERPRETADA COMO HSIL

Se estima que un 43% de CIN2 y un 32% de CIN3 regresaría si se deja sin tratar, pero un 22% y 32% respectivamente progresaría a una forma de invasiva.



Técnicamente se podrían utilizar procedimientos ablativos (lesiones limitadas al ectocérvix, que se puedan ver enteramente, sin evidencia de extensión al canal endocervical), pero utilizando técnicas excisionales reducimos el riesgo de pasar por alto cánceres invasivos ocultos o microinvasión.

El seguimiento se mediante citologías cada 4-6 meses, de manera que hallazgos iguales o superiores a ASC indicarían realizar una colposcopia. Tres citologías negativas, permitirían a la mujer volver al screening anual. También se acepta el test DNA HPV a los 6 meses, realizando colposcopia si es positivo para HPV de alto riesgo.

5. CITOLOGÍA INTERPRETADA COMO AGC (ATYPICAL GLANDULAR CELLS)

El Sistema Bethesda de 2001 describe:

- Células glandulares atípicas (AGC):

- Endocervicales (NOS o especificar)
- Endometriales (NOS o especificar)
- Glandulares (NOS o especificar)

- Células atípicas sugestivas de neoplasia:

- Endocervicales
- Glandulares

- Adenocarcinoma endocervical *in situ* (AIS)

- Adenocarcinoma:

- Endocervical
- endometrial
- extrauterino
- NOS (No específico)

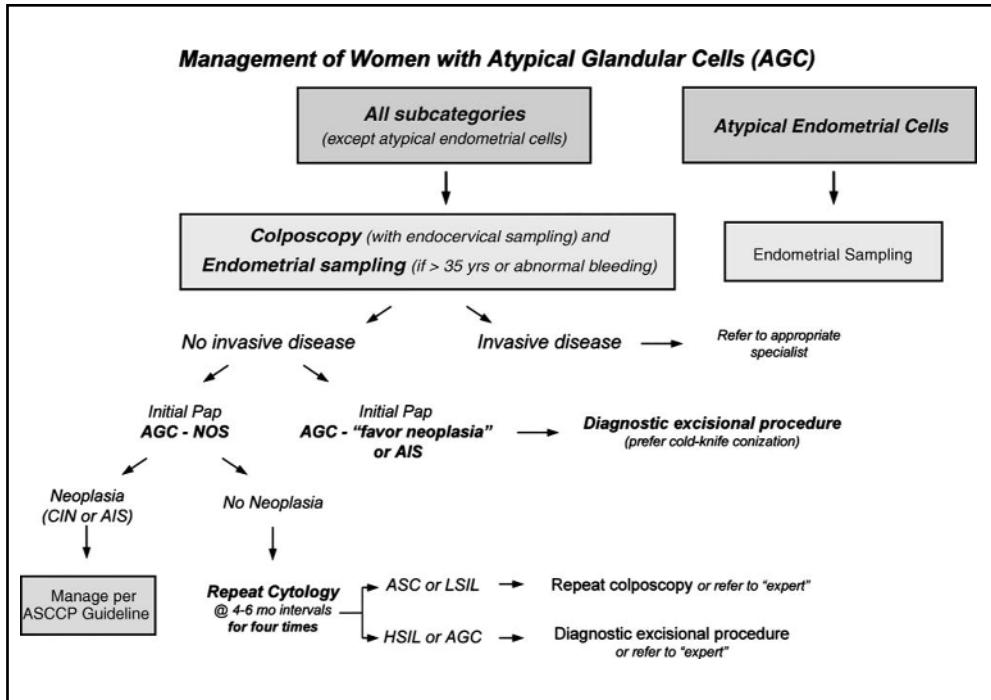
La incidencia de AGC en los test de Pap es de 0,11% al 2,5%. La sensibilidad de la citología para diagnosticar AGC es 50% al 70%. Lo más importante es recordar que las citologías repetidas no aumentan la detección de la enfermedad.

Las AGC se asocian con un riesgo mucho mayor de neoplasia cervical que las ASC. De hecho se encuentran lesiones premalignas o malignas en un 10% al 39% de las AGC.

Se recomienda colposcopia para su evaluación, pero incluso siendo esta normal, en muchas ocasiones la biopsia nos informará de adenocarcinoma endocervical *in situ* (AIS).

Las limitaciones de la citología pueden ser un reflejo de la anatomía del endocérvidx: lesiones en la profundidad de las criptas glandulares o altas en el canal endocervical, pueden escaparse al diagnóstico.

Se recomienda colposcopia con biopsia directa y legrado endocervical(ECC) a todas las mujeres en las que se detecte AGC no embarazadas. En las mayores de 35 con AGC o jóvenes con sangrado inexplicable, se debe añadir el legrado endometrial. La única excepción es las AGC endometriales, en las que el legrado endometrial se debe realizar primero.



Si tras el tratamiento del adenocarcinoma endocervical *in situ* (AIS) los márgenes son positivos, se puede repetir la conización en mujeres que quieran preservar la fertilidad. En aquéllas con los deseos genésicos cumplidos, la histerectomía debe ser considerada como tratamiento definitivo. Al contrario que en las lesiones escamosas con márgenes positivos que pueden optarse por la observación, en el caso de las AGC con enfermedad residual no es aceptable debido a la baja sensibilidad de la citología y el legrado endocervical en su diagnóstico. Incluso tras una conización con márgenes negativos existe un riesgo entre 8% y 44% de quedar enfermedad residual glandular.

MANEJO EN SITUACIONES ESPECIALES

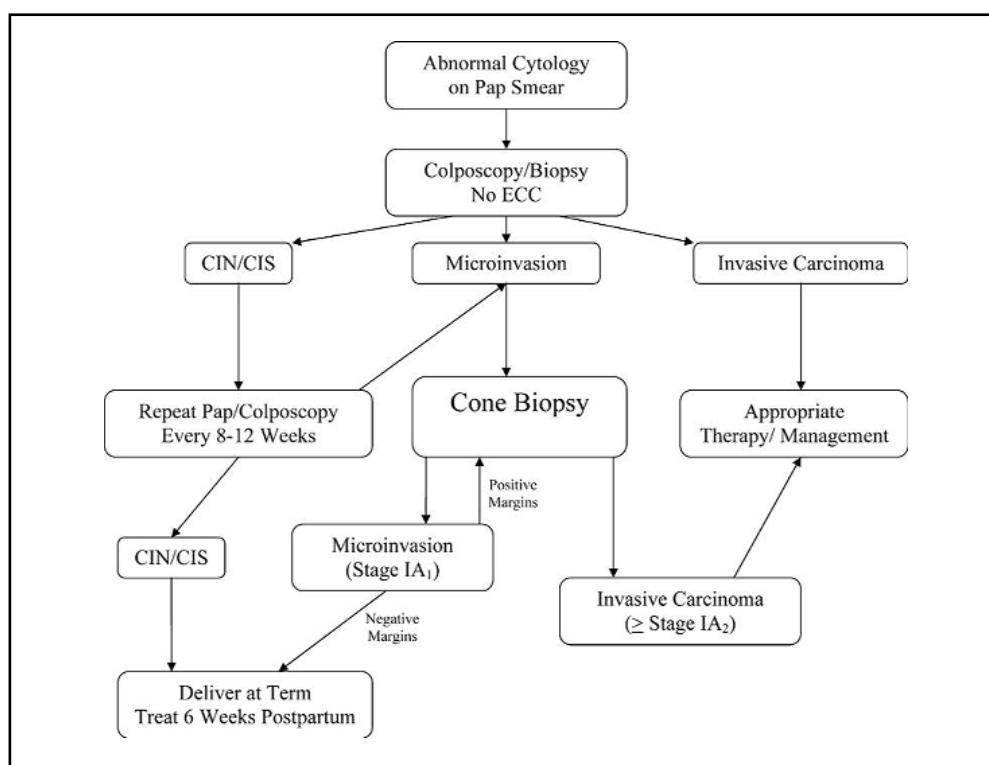
1. ANOMALÍAS CITOLOGICAS DURANTE LA GESTACIÓN

El cáncer de cérvix es el cáncer del tracto genital más asociado al embarazo (1 de cada 1.000 a 2.500 nacimientos; 1 de cada 750 para CIS)

La prevalencia de anomalías citológicas durante el embarazo es de 0,5% al 3%. La interpretación de las citologías en las gestantes puede verse dificultada por los cambios fisiológicos del embarazo que hay que tener en cuenta: se incrementa la vascularidad cervical, edema, hiperplasia, etc.

Por otro lado, determinadas células pueden darnos la imagen falsa de anomalías citológicas. Ej: células del citotrofoblasto pueden simular HSIL; células del sincitiotrofoblasto parecer HPV; células con reacción de Arias-Stella con anomalías asociadas a adenocarcinoma de endocérvix.

No obstante, ante cualquier hallazgo sospechoso, debe estudiarse, principalmente con colposcopia, siempre teniendo en cuenta los cambios fisiológicos propios del embarazo (el aumento de la perfusión cervical puede hacer que los cambios acetoblanco sean menos evidentes, con lo que puede enmascarar una HSIL pareciendo LSIL; la colposcopia insatisfactoria al comienzo del embarazo puede ser satisfactoria más adelante por exposición fisiológica de la zona de transformación sobre la semana 20...). No hay contraindicación para realizar biopsias ni se asocia con mayor riesgo de sangrado que en no gestantes.



Salvo que se sospeche enfermedad invasiva, la actitud será conservadora con seguimiento mediante citología y colposcopia, con biopsias si las lesiones empeoran o son sospechosas de invasión. Se recomienda estudio postparto pero no antes de 6 semanas.

Los tratamientos excisionales durante el embarazo debido al riesgo obvio (hasta 18% abortos en el 1º trimestre) debe ser limitado para los casos en los que no se puede excluir cáncer invasivo y en las que no se pueda posponer el tratamiento hasta el posparto.

2. ANOMALÍAS CITOLOGICAS EN INMUNODEPRIMIDOS

Los inmunodeprimidos (HIV, trasplantadas, enfermas de cáncer) tienen una mayor prevalencia e incidencia de displasia cervical.(RR en HIV+ para cáncer de cérvix:6.5) A mayor grado de inmunosupresión, mayor probabilidad de infectarse con HPV de alto riesgo y de tener infecciones persistentes de HPV y displasia cervical persistente.

Estas mujeres tienen más riesgo de progresión a una displasia más severa y de recurrencia postratamiento.

Se debe adecuar el screening a este riesgo, realizando citologías más frecuentemente al inicio y cuando la inmunosupresión sea más severa. Añadir el test DNA de HPV a la citología nos ayuda a seleccionar mejor a las pacientes que deben someterse a colposcopia.

Study	N	Prevalence of HPV	Overall Prevalence of SIL	Prevalence of LSIL	Prevalence of HSIL	Sensitivity of Pap	Specificity of Pap
Wright et al ⁶	398	213 (61%) (all types)	80 (20%)	52 (13%)	(7%)	81%	87%
Sinillo et al ⁷	241	NE	64 (27%)	27 (11%)	37 (15%)	73.4%	97.1%
Maiman et al ⁸	253	128 (54%) (high-risk)	78 (32%)	49 (19%)	29 (12%)	60%	80%
Petry et al ¹³	138	40 (29%) (high-risk)	37 (26.8%)	20 (14.5%)	17 (12.3%)	94.1% (for HSIL)	58.7% (for HSIL)
Heard et al ⁹	307	74 (24%) (high-risk)	83 (27%)	42 (13.7%)	41 (13.3%)	NE	NE
Levi et al ¹²	245	224 (87%) (all types)	40 (16.3%)	33 (13.5%)	7 (2.9%)	NE	NE
Six et al ¹¹	253	NE	67 (26.5%)	48 (19%)	19 (7.5%)	NE	NE

NE, not evaluated.

En el caso de las HIV+, el tratamiento HAART está en estudio, pero parece que puede ser beneficioso en disminuir la persistencia y la progresión en estas mujeres.

FUTURO: PREVENCIÓN Y VACUNA DEL HPV

Al ser el HPV una infección de transmisión sexual, la forma eficaz de evitarla es la abstinencia sexual. La siguiente manera más eficaz es la monogamia, mutuamente fiel y de larga duración. Otras estrategias menos eficaces serían: limitar el número de parejas sexuales, limitar el contacto a hombre de abstinencia por largo tiempo, circuncidados. En cuanto a los condones, dado que la transmisión puede ser oro-genital, genito-manual, genito-genital no penetrativo, no impiden la transmisión del HPV (los poros son más pequeños que las partículas del virión, pero las áreas no cubiertas por el condón pueden ser infeccivas, así como roturas o uso incorrecto del mismo)

El futuro de las estrategias en prevención del HPV son las vacunas.

Idealmente debe ser segura, fácil de administrar, barata y extensible a aquellos con pocos recursos, efectiva (a ser posible con una sola dosis y contra la mayoría de HPV relacionados con el cáncer de cérvix), y de efecto protector durante muchos años.

Recientemente se ha realizado un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo con una vacuna contra la partícula del HPV16L1virus-like (Koutsy et al), que ha demostrado una protección importante contra la infección por HPV16 transitoria, y una protección del 100% contra infección persistente del HPV16.

El problema es que son caras, requieren múltiples dosis y solo son eficaces frente a HPV16.

Hay nuevos ensayos que están evaluando vacunas bivalentes contra partículas virus like del HPV 16 y 18, incluso tetravalentes contra HPV6, 11, 16, 18.

Se ha estimado que una vacuna contra:

- HPV16 evitaría el 50% de los casos de cáncer de cérvix.
- HPV16 y 18, evitaría 2/3 partes de los casos.
- 6 tipos de HPV más prevalentes, evitaría 4/5 partes de los casos.

Ya que la incidencia de la infección tiene un pico a los 19 años, y que más de la mitad de los casos se transmiten durante los 3 primeros años, la población que más beneficio obtendría son las adolescentes que aun no han iniciado su actividad sexual.

A pesar del éxito de estos ensayos de fase 3, es improbable que en los próximos años alguna vacuna pueda reducir significativamente los casos de cáncer ya que:

- por un lado, son necesarios varios años para completar los estudios.

Dado el largo periodo de latencia, 10 ó 20 años desde la infección a la displasia y otros 10 hasta el cáncer, tardaremos en observar reducciones de la incidencia de cáncer atribuidas a la vacuna.

- su aceptación y uso tardará algunos años más (comprensión de padres y adolescentes del problema).

BIBLIOGRAFÍA

1. ACOG Practice Bulletin #61: Human Papillomavirus
2. Waxman, Alan G MD, MPH Guidelines for Cervical Cancer Screening: History and Scientific Rationale Clinical Obstetrics and Gynecology.Volumen 48, number 1.Marzo 2005
3. Crothers, Barbara A DO. The Bethesda System 2001: Update on Terminology and Application Clinical Obstetrics and Gynecology.Volumen 48, number 1.Marzo 2005
4. Uribe, Paul S MD; Kaplan, Keith J MD; Zahn, Christopher M MD. Evidence for the Role of Human Papillomavirus DNA Testing in Primary Screening for Cervical Dysplasia Clinical Obstetrics and Gynecology.Volumen 48, number 1.Marzo 2005
5. Soto-wright, Valena MD; Samuelson, Robert MD; Mclellan, Robert MD. Current management of Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion, High-Grade Squamous Epithelial Lesion, and Atypical Glandular Cells Clinical Obstetrics and Gynecology.Volumen 48, number 1.Marzo 2005
6. Cox, J Thomas MD Management of Women With Cervical Cytology Interpreted as ASC-US or as ASC-H.. Clinical Obstetrics and Gynecology.Volumen 48, number 1.Marzo 2005
7. Brown, Douglas MD; Berran, Philip MD; Kaplan, Keith J MD; Winter, William E III, MD *; Zahn, Christopher M MD. Special Situations: Abnormal Cervical Cytology During Pregnancy Clinical Obstetrics and Gynecology.Volumen 48, number 1. Marzo 2005
8. Stany, Michael MD; Rose, G Scott MD; Zahn, Christopher M MD. Special situations: abnormal cervical cytology in Immunocompromised Patients. Clinical Obstetrics and Gynecology.Volumen 48, number 1. Marzo 2005
9. Dainty, Louis A MD; Elkas, John C MD; Rose, G Scott MD; Zahn, Christopher M MD. Controversial Topics in Abnormal Cervical Cytology: "See and Treat". Clinical Obstetrics and Gynecology.Volumen 48, number 1. Marzo 2005
10. Padilla-Paz, Luis Alfonso MD. Human Papillomavirus Vaccine: History, Immunology, Current Status, and Future Prospects. Clinical Obstetrics and Gynecology.Volumen 48, number 1.Marzo 2005
11. Boardman, Lori A. MD, ScM; Stanko, Cara MD; Weitzen, Sherry PhD; Sung, C James MD. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance: Human Papillomavirus Testing in Adolescents American College of Obstricians and Gynecologists. Vol.105, Nº 4, Abril 2005
12. Protocolos SEGO

SALPINGO-OOFORECTOMÍA PROFILÁCTICA EN TUMOR DE OVARIO HEREDITARIO

Aitziber Elvira

Las mujeres que presentan una mutación del BRCA1 o BRCA2, tienen un elevado riesgo de presentar determinados tipos de carcinomas, como el de mama y ovario entre otros (colon, estómago...). Es importante tener en cuenta que este tipo de mutaciones se asocian también a carcinomatosis peritoneal y a carcinoma de las trompas asociado al de ovario y al de mama. Con respecto al manejo de estas mujeres de alto riesgo, existen varias opciones que se pueden barajar:

Observación	<ul style="list-style-type: none">Ca 125 y la ecografía vaginal desde los 25-35 años.
Quimioprevención con ACO	<ul style="list-style-type: none">Disminución del riesgo en un 60% tras 6 años de toma.Podría aumentar el riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de la mutación.
Cirugía profiláctica	<ul style="list-style-type: none">Salpingo-ooforectomía a los 35 años reduce el cáncer de ovario en un 85-90% y también el de mama en un 50-70%.HTA + DA (asociado o no con tamoxifeno) por el probable aumento de riesgo de cáncer de útero además del de trompas de Falopio.LT: parece reducir el riesgo aunque menos que las demás opciones. Asociada a ACO reduce el riesgo de cáncer de ovario en un 72%. Esta opción sería interesante en las mujeres más jóvenes, practicando la ooforectomía más adelante.

Tabla 1. Manejo de las mujeres portadoras de BRCA1/2 con respecto al cáncer de ovario (1).

El problema que surge en el manejo de dichas mujeres de alto riesgo es el saber en qué momento utilizar cada una de ellas. Existen muchos artículos publicados con respecto a este tema, y por ello, únicamente se ha revisado los últimos publicados.

Olivier y colaboradores han publicado un estudio que trata de evaluar el seguimiento de las mujeres de alto riesgo mediante exploración, determinación de Ca 125 y ecografía vaginal. Son consideradas de alto riesgo aquellas mujeres con cáncer de mama y/u ovario hereditario (aunque no tengan diagnosticada la mutación del BRCA) y las mujeres diagnosticadas de una mutación del BRCA1/2. El screening comienza a los 35 años. A las mujeres con cáncer de mama y ovario hereditario, la exploración se les realiza anualmente, y a las que tienen mutaciones del BRCA1/2, cada 2 años. En lo referente a la ecografía, han considerado anormal la presencia de un quiste único mayor de 6 cm, los quistes multilobulados y los que tienen tabiques gruesos. Los ovarios no visualizados son considerados normales. Los hallazgos patológicos son reevaluados a los 3 meses. Si la anomalía persiste o aumenta, se propone laparoscopia. Por otro lado, se realiza determinación de Ca 125 en la primera visita, y se cataloga como normal siempre que el valor sea menor de 35 kU/L. Si está elevado, se realiza una reevaluación a las 2 ó 4 semanas. Si continua elevado, se realizará una laparoscopia. Se ofrece la posibilidad de salpingo-ooftorectomía a aquellas mujeres de 35 años o más, aquellas que hayan concluido su deseo gestacional, o si la mujer desea dicha intervención. Las mujeres intervenidas serán exploradas anualmente, y se les realizará una determinación de Ca 125 y ecografía vaginal en busca de un carcinoma seroso papilar peritoneal.

De un total de 312 mujeres, se les practicó salpingo-ooftorectomía a 152 (49%), frente a 160 (51%) a las que se les realizó únicamente exploración-seguimiento. Dentro de las que presentan mutación del BRCA, el 66% se les practicó salpingo-ooftorectomía, y al 32% de las pacientes con cáncer hereditario pero cuyo test dio como no informativo. La media de edad fue de 46,5. Las pacientes con mutación del BRCA eran más jóvenes (42 años) que las pacientes con test no informativo (51 años). En la primera visita, el 56% de las pacientes eran premenopáusicas.

Se encuentran un total de 9 cánceres de ovario o trompa, 4 de ellos fueron diagnosticados en el screening de los cuales 3 tenían mutado el BRCA1 y se encontraban en estadios III y IV. El cuarto, se encontraba en estadio I y tenía un resultado no informativo.

	Edad	Mutación	Ca 125	Eco	Clínica
Ocultos (S-O)					
1	33	BRCA1	27	NORMAL	NO
2	49	BRCA1	19	NORMAL	NO
3	45	BRCA1	138	NORMAL	NO
4	47	BRCA1	5	NORMAL	NO
5	37	BRCA1	24	NORMAL	NO
<i>Screening</i>					
1	50	BRCA1	105	Multilobular >6cm	Dolor abdominal
2	52	BRCA1	217	Multilobular >6cm	Pesadez,distensión
3	49	No informativo	1562	Masa ecogénica	Distensión + dolor
4	32	BRCA1	82	Unilobular <6cm	Dolor abdominal

Tabla 2. Características de los cánceres encontrados en el estudio de Olivier y cols (3).

Por otro lado, 5 cánceres ocultos fueron diagnosticados tras la cirugía profiláctica. Todas ellas tenían una mutación del BRCA1, con estadios precoces en 3 de ellos (2 en estadio Ia y una Ic) y otras dos con estadios avanzados, III y IV. Tanto la ecografía como el Ca 125 fueron catalogados de normales, excepto en una de ellas, pero la elevación del Ca 125 fue catalogado como debido a la endometriosis. En las mujeres premenopáusicas, los valores de Ca 125 fluctúan y por ello es más difícil de catalogar.

Analizando por separado la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN de cada uno de las posibilidades de screening, se observa que cada uno por separado tiene una baja sensibilidad y VPP, y alta especificidad y VPN. La combinación de Ca 125 y ecografía aumenta el VPP, lo cual disminuye el número de intervenciones innecesarias.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Exploración	40	98	21	99
Ca 125	50	96	13	99
Eco vaginal	40	90	6	99
Combinación Ca125+eco	40	99	40	99

Tabla 3. Análisis de los test diagnósticos (3).

Finalmente, concluyen que la ecografía vaginal y el Ca125 no son válidos para la prevención del cáncer avanzado de ovario, pero su sensibilidad, especificidad y VPP son mayores en las mujeres con alto riesgo que en la población normal.

Por otro lado, Finch y colaboradores estudian 159 mujeres con mutación BRCA1/2 a las que se les ha realizado salpingo-ooforectomía. Se diagnosticaron 7 cánceres de ovario y/o trompa (4,4%), 6,4% de las que tienen BRCA1 y 1,5% de las que tienen BRCA2. De todas ellas, sólo 2 fueron visibles macroscópicamente. A todas se les realizó previamente ecografía vaginal y Ca 125 y en ninguna de ellas se sospechaba carcinoma. No hubo ningún caso de cáncer por debajo de los 39 años. La edad media de las pacientes fue de 50 años, con un rango de 40 a 64 años.

	Mutación	Edad	A.P.	Ultimo screening	Ecografía	Ca 125
1	BRCA 1	48	Ovario,trompa	4 meses	Normal	Normal
2	BRCA 1	40	Ovario,lavado +	9 meses	Normal	(-)
3	BRCA 1	59	Ovarios,lavado+,trompa	(-)	(-)	(-)
4	BRCA 1	64	Trompa	4 meses	Normal	(-)
5	BRCA 1	42	Trompa	1 mes	Q no sospechoso	12
6	BRCA 2	53	Peritoneo anexial	8 meses	Normal	12
7	BRCA 1	44	Trompa y ovario	3 meses	Normal	15

Tabla 4. Resultados previos y postcirugía de las pacientes con mutación (1).

La media de edad del diagnóstico del cáncer de ovario en mutaciones BRCA1 es de 51,2 y en las BRCA2 de 57,5. La edad media de la cirugía profiláctica es de 48,8 para el BRCA2 y de 47 para el BRCA1. Además, los cánceres ocultos diagnosticados en las mujeres más jóvenes fueron en estadio I (40-42 años) y estadio II en las mujeres algo más mayores (44-48). A mayor edad, mayor estadio.

Por lo tanto, el cáncer oculto es más frecuente en el BRCA1, el número de cánceres ocultos aumenta con la edad, existe un alto índice de implicación de la trompa, no fueron detectados por los screening previos y existe la posibilidad de metástasis peritoneal.

En este estudio no se han observado cánceres antes de los 40 años, pero de los 40 a los 45 años ha habido 3 casos de cáncer en mujeres portadoras de mutación del BRCA1. La cirugía está indicada como profilaxis, por lo cual es preciso realizarla antes de los 40 años. No hay suficientes casos de mutaciones BRCA2 con cáncer en este estudio, por lo que es difícil sacar conclusiones, pero este estudio sugiere la posibilidad de realizar la cirugía más tardíamente que en el caso del BRCA1 (BRCA1 a los 35 años y BRCA2 a los 40 años). Se recomienda informar del riesgo mediante consejo genético y posteriormente del procedimiento quirúrgico y de sus implicaciones respecto a la menopausia precoz. Se ha establecido un protocolo de actuación ante estos casos:

- Consejo genético y opciones para la reducción del riesgo
- Consentimiento para la cirugía de Estadaje si se encuentra cáncer.
- Laparoscopia/laparotomía con examen cuidadosos de:
 - Abdomen superior incluyendo diafragma, hígado, omento, intestino, ángulos paracólicos y apéndice.
 - Pelvis incluyendo ovarios, trompas, útero, fondos de saco y vejiga
- Biopsia de áreas sospechosas
- Escisión completa de trompas y ovario.
- Citología peritoneal
- Microsección (2-3 mm) y examen exhaustivo de las trompas y los ovarios.
- Consejo multidisciplinario postoperatorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Powel CB. Ocult ovarian cancer at the time of risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2006;100(1):1-2.
3. Olivier RI et al. Ca 125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;100(1): 20-6.
4. Finch A, et al. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol* 2006; 100(1): 58-64.

TUMOR PHYLLODES

Ainhoa Becerro

INTRODUCCIÓN

El tumor Phyllodes es una tumoración fibroepitelial que supone menos del 1% de las neoplasias de la mama. Se describió por primera vez en 1838 como cistosarcoma phyllodes y desde entonces ha tenido muchos sinónimos, aunque actualmente la World Health Organisation la define como tumor phyllodes.

Se debe sospechar en un tumor de la mama, de aspecto benigno y crecimiento rápido en una mujer de más de 35 años.

La importancia principal hoy en día, radica en el diagnóstico diferencial con los fibroadenomas en caso de actitud no quirúrgica y conservadora.

DIAGNÓSTICO

Triple acercamiento: clínico + radiológico + histológico/citológico (1).

Presentación Clínica

Aunque tiene un amplio rango de edad, la edad media ronda los 45 años (20 años más tarde que los fibroadenomas). Es infrecuente en adolescentes y más prevalente en mujeres latinas y asiáticas.

Generalmente, se presenta como un tumor clínicamente benigno pero de rápido crecimiento de novo o sobre una lesión antigua. Los malignos suelen ser más grandes y de mayor crecimiento, aunque el crecimiento en sí no es un buen predictor del tipo histológico. Es rara la retracción o la ulceración. En un 20% hay adenopatía axilares palpables. Pero las metástasis axilares son infrecuentes.

Radiología

- Mamográficamente, es un nódulo bien definido, de borde liso y/o lobulado, con un posible “halo radiolucente” alrededor de la lesión (compresión).
- Ecográficamente suele aparecer como una tumoración de contorno liso, ecos homogéneos, con posibilidad de algún quiste intramural y ausencia de refuerzo acústico posterior.



Mamografía muestra una gran lesión multilobulada con margenes desdibujados

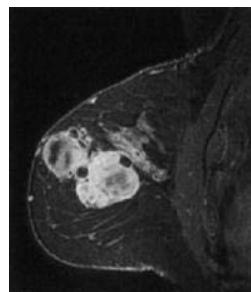


Imagen RMN

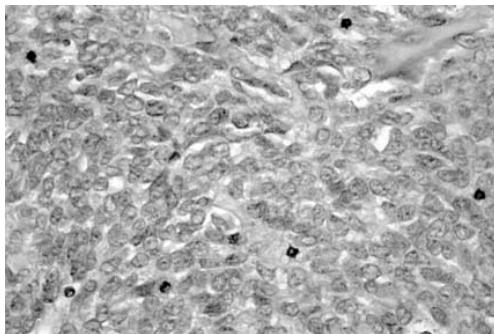
AP

Presenta elementos estromales y epiteliales.

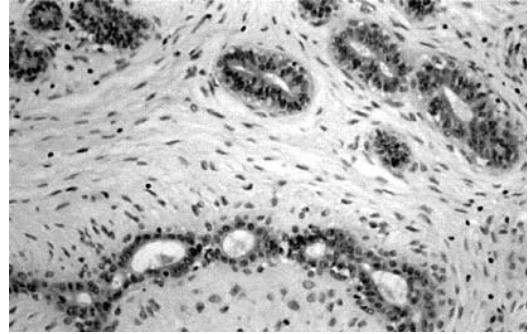
En una PAAF es difícil distinguir entre fibroadenoma/phyllodes. Es más sencillo diferenciar en cambio benigno/maligno.

Resulta muy sugestivo de tumor Phyllodes:

- Células estromales cohesivas
- Células mesenquimales aisladas
- Células ductales hiperplásicas
- Células gigantes de cuerpo extraño
- Ausencia de metaplasia apocrina
- Núcleos hendidos bipolares



Tumor Phyllodes Maligno. Se observa el pleomorfismo celular, la atipia nuclear y la alta actividad mitótica



Fibroadenoma

Macroscópicamente tiene consistencia carnosa grisácea o roja con áreas necróticas, hemorrágicas y fibrogelatinosas.

La parte estromal representa el componente neoplásico y determina el pronóstico. De hecho, sólo las células estromales tienen capacidad metastásica. Según las series, los tumores malignos varían del 2 al 45%.

Una de las clasificaciones más utilizadas es la de Azzopardi y Salvadori en tumores benignos, *borderline* y malignos.

Criterios de la clasificación histológica propuesta por Azzopardi et Salvadori

Criterios	Tipo Histológico		
	Benigno	Borderline	Maligno
Márgenes tumorales	“Pushing”	<->	Infiltrante
Celularidad estromal	Baja	Moderada	Alta
Indice mitótico (por 10 cga)	<5	5-9	>10
Pleomorfismo	Leve	Moderado	Severo

Tomado de Parker SJ, Harries SA. Phyllodes tumours. Postgrad Med J 2001 Jul;77(909):428-35.
Cga: campos de gran aumento

Factores de Riesgo

Todos deben ser vistos con potencial maligno, ya que la mayoría de tumores malignos no recurren ni metastatizan y algunos tumores benignos pueden ser clínicamente agresivos.

No hay factores pronósticos que predigan la recurrencia:

- La edad no tiene importancia, aunque parecen menos agresivos en adolescentes.

- Tamaño:

- No existe correlación entre el tamaño y el riesgo de recurrencia.
- Sí existe correlación entre el tamaño y la extensión de la cirugía y los márgenes adecuados:
 - Las excisiones incompletas aumentan el riesgo de recurrencia local.
- El tamaño tiene importancia en predecir las metástasis.

- Tipo histológico:

- Es lo más importante en predecir las metástasis: *borderline* y tumores malignos son los que habitualmente pueden dar metástasis a distancia.
- Los tumores malignos, en cambio, no aumentan el riesgo de recurrencia local.

- Biología molecular tumoral:

- P53: aisladamente falla en predecir la recurrencia o la supervivencia.
- Parece que los factores de crecimiento como la endotelina-1, que estimula el crecimiento de los fibroblastos, pueden estar relacionado en su génesis.
- Sobre-expresión de EGFR. Relación con progresión en el grado (2).
- Sobreeexpresión de NOS: asociado a malignidad (3).



Tumor *Phyllodes* Benigno Masivo

Supervivencia

Supervivencia libre de enfermedad a 5 años	
Benigno	96%
<i>Borderline</i>	74%
Maligno	66%

Tratamiento

La cirugía radical no ofrece mejoría en la supervivencia respecto a la cirugía conservadora, ni siquiera en los tumores malignos (4).

Diferencia entre:

- Enucleación intracapsular (margen <1 cm)
- Excisión local amplia (margen \geq igual a 1 cm) (5)

Se debe intentar siempre tener al menos 1 cm de interposición de tejido mamario sano alrededor del tumor, especialmente en los *borderline* y en los malignos. En caso de T. *Phyllodes* benigno se puede hacer seguimiento sin necesidad de ampliar.

En cuanto a la axila, en un 10% de los tumores malignos se encuentra afectada, aunque el vaciamiento ganglionar rutinario no está recomendado.

Recurrencia

La recurrencia local ocurre en un 15% de casos, generalmente relacionado con el fallo quirúrgico primario (6).

No se relaciona con metástasis a distancia ni con la supervivencia.

Generalmente ocurre en el primer año tras la cirugía con el mismo tipo histológico y se suele controlar nuevamente con cirugía.

Enfermedad metastásica

Ocurre en el 10% de los tumores Phyllodes y en el 20% de los malignos.

No tiene porque tener recurrencia local: la enfermedad metastásica parece depender más de la histología que de la extensión/cirugía local (6).

Los lugares más frecuentes son: el pulmón, el hueso y las vísceras abdominales.

En estos casos, el pronóstico es pobre, con tratamiento paliativo a base de quimioterapia única o combinada y hormonoterapia (casi todos Receptores de Progesterona + y algunos Receptores Estrogénicos +).

El papel de la radioterapia está aún por definir.

Según Wei-Hong Chen et al. (7), con una serie de 172 tumores phyllodes:

- la edad, el tipo de cirugía y los márgenes, el número de mitosis, se relaciona con la recurrencia
- mientras que la celularidad y sobrecrecimiento estromal, la actividad mitótica, los márgenes y los elementos heterólogos se relacionan con las metástasis.

REFERENCIAS

1. Parker SJ, Harries SA. Phyllodes tumours. Postgrad Med J 2001 Jul;77(909):428-35.
2. Kersting C, Kuijper A, Schmidt H, Packeisen J, Liedtke C, Tidow N, et al. Amplifications of the epidermal growth factor receptor gene (egfr) are common in phyllodes tumors of the breast and are associated with tumor progression. Lab Invest 2006 Jan;86(1):54-61.
3. Tse GM, Wong FC, Tsang AK, Lee CS, Lui PC, Lo AW, et al. Stromal nitric oxide synthase (NOS) expression correlates with the grade of mammary phyllodes tumour. J Clin Pathol 2005 Jun;58(6):600-4.
4. Sotheran W, Domjan J, Jeffrey M, Wise MH, Perry PM. Phyllodes tumours of the breast—a retrospective study from 1982-2000 of 50 cases in Portsmouth. Ann R Coll Surg Engl 2005 Sep;87(5):339-44.
5. Kapiris I, Nasiri N, A'Hern R, Healy V, Gui GP. Outcome and predictive factors of local recurrence and distant metastases following primary surgical treatment of high-grade malignant phyllodes tumours of the breast. Eur J Surg Oncol 2001 Dec;27(8):723-30.
6. Tan PH, Jayabaskar T, Chuah KL, Lee HY, Tan Y, Hilmy M, et al. Phyllodes tumors of the breast: the role of pathologic parameters. Am J Clin Pathol 2005 Apr;123(4):529-40.
7. Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, Yang TL, Jeng KS, Liu CL, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. J Surg Oncol 2005 Sep 1;91(3):185-94.

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

Ainhoa Becerro

Los tumores de células germinales son neoplasias derivadas de las células germinales primitivas. Suponen el 20-25% de los tumores de ovario y menos del 5% son malignos. La forma histológica más frecuente son los teratomas quísticos maduros.

Tienen dos particularidades: por un lado, afectan a niñas o adultas jóvenes. De hecho, el 60% de estos tumores afectan a menores de 20 años y cuanto más joven sea la paciente mayor es la probabilidad de que se trate de formas malignas (25% de neoplasias malignas en niñas menores de 15 años, mientras que asciende al 80% en la población menor de 10 años). La otra particularidad es que se tratan de tumores muy quimiosensibles, que han experimentado un gran aumento de la supervivencia a raíz de la introducción de los nuevos fármacos quimioterápicos.

Los tumores de células germinales son también las neoplasias de ovario más frecuentes durante la gestación, especialmente el disgerminoma.

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Tumores de células germinales

- A. Disgerminoma
- B. Tumor del seno endodérmico
- C. Carcinoma embrionario
- D. Poliembrioma
- E. Coriocarcinoma
- F. Teratoma
 - a. Inmaduro
 - b. Maduro
 - i. Sólido
 - ii. Quístico
 - 1. Quiste dermoide (teratoma quístico maduro)
 - 2. Quiste dermoide con transformación maligna

c. Monodérmico y altamente especializado

- i. Stroma ovárico
- ii. Carcinoide
- iii. Struma ovárico y carcinoide
- iv. Otros

G. Formas mixtas (Tumores formados por otros tipos anteriores en cualquier combinación)

Tumores mixtos de células germinales y derivados del estroma del cordón sexual:

A. Gonadoblastoma

B. Otros

Tumores procedentes de células disgenéticas

La clínica es poco específica. La mayoría se presentan con dolor abdominal asociado a una masa pélvica o abdominal. Tan sólo el 10% presentarán dolor abdominal agudo secundario a crecimiento rápido, debido a rotura, hemorragia o torsión de la masa ovárica. Clínicamente nos ofrece el diagnóstico diferencial con apendicitis aguda incluso embarazo ectópico roto. Puede presentarse como una emergencia quirúrgica y ser un hallazgo intraoperatorio. Ocasionalmente, presentarán sintomatología endocrina como pubertad precoz isosexual por la producción fundamentalmente de HCG tumoral o hemorragia uterina anormal.

En algunos casos encontraremos algún marcador tumoral elevado que nos ayudará fundamentalmente en el seguimiento:

Marcadores tumorales en los tumores de células germinales

	AFP*	HCG**
Disgerminoma ***	-	+/-
Tumor del seno endodérmico	+	-
Teratoma inmaduro	+/-	-
Tumor de células germinales mixtas	+/-	+/-
Coriocarcinoma	-	+
Carcinoma embrionario	+/-	+
Poliembrioma	+/-	+

Tabla tomada de "ovarian germ cell tumors". Current problems in Obstetrics, Gynecology and Fertility. Nov/Dec 2002. Volume 25. Number 6.

* AFP: alfa-fetoproteína.

** HCG: gonadotropina coriónica humana.

*** En el caso del disgerminoma está en estudio el marcador M-CSF o factor estimulante de colonias macrófagos. Los niveles del LDH (lactato deshidrogenasa) y Ca-125 también pueden encontrarse elevados, pero su papel no está bien definido.

El carcinoma de células embrionarias, el coriocarcinoma de ovario y algunos disgerminomas producen HCG, mientras que el tumor del seno endodérmico produce AFP. Los tumores mixtos de células germinales al contener estirpes celulares diferentes, producen uno o más de estos marcadores.

En ausencia de enfermedad metastásica obvia, la clasificación exacta de los tumores de células germinales se realiza igual que en los tumores epiteliales de ovario. Requiere que se realice una laparotomía con un examen cuidadoso del diafragma, marcos paracálicos, ganglios pélvicos y paraaórticos y omento. El ovario contralateral debe ser cuidadosamente examinado y tomar biopsia de cualquier zona sospechosa. Se deberá realizar citología del líquido ascítico o lavados peritoneales antes de manipular el tumor. Aunque no es preciso, es conveniente obtener los niveles séricos de los marcadores tumorales tan pronto como se establezca el diagnóstico ya que su persistencia o reaparición nos sugiere la persistencia de tumor residual o la recidiva, respectivamente.

Etapas de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia)

Etapa I: tumor limitado a los ovarios

IA: un ovario, sin ascitis, con cápsula intacta

IB: ambos ovarios, sin ascitis, con cápsula intacta

IC: ruptura o compromiso capsular, lavados peritoneales positivos, o ascitis maligna

Etapa II: tumor ovárico con extensión pélvica

IIA: extensión pélvica al útero o a las trompas

IIB: extensión pélvica a otros órganos pélvicos (la vejiga, el recto o la vagina)

IIC: extensión pélvica, más presencia de indicadores de la etapa IC

Etapa III: tumor fuera de la pelvis o ganglios positivos

IIIA: siembra microscópica fuera de la pelvis verdadera

IIIB: depósitos macroscópicos menores de 2 cm

IIIC: depósitos macroscópicos mayores de 2 cm o ganglios positivos

Etapa IV: compromiso de órganos distantes, incluyendo el parénquima del hígado o el espacio pleural

DISGERMINOMA

A pesar de ser un tumor poco frecuente (1-2% de las neoplasias ováricas primarias y 3-5% de las malignas), es el tumor de células germinales más frecuente (más del 50% de los casos) y la tumoración maligna de ovario más frecuente en la infancia, adolescencia y en gestantes. En 10-23% de los casos hay enfermedad bilateral (el más frecuente), aunque sólo se encuentren micrometástasis en el ovario contralateral.

Al diagnóstico, el 75% de los casos la enfermedad se encuentra en estadío I (10-15% de estas con afectación bilateral).

Es un tumor terriblemente quimiosensible y a diferencia del resto de tumores, de células germinales es radiosensible. Además, el tamaño tumoral no influye en el pronóstico.

TUMOR DEL SENO ENDODÉRMICO

Es el segundo tumor de células germinales en frecuencia, aunque sólo representa el 1% de las tumoraciones de ovario. Es probablemente uno de los tumores humanos de más rápido crecimiento, presentando micrometástasis en vía linfática regional y hematógena a pulmones, hígado, etc incluso en estadios precoces y tras una extirpación óptima del tumor. La AFP es un marcador característico para su seguimiento y probabilidad de recidiva, aunque no siempre se produce.

TERATOMAS

Son tumores derivados de 2 ó 3 hojas embrionarias.

TERATOMA INMADURO

Es el tercero en frecuencia en los tumores de células germinales.

Menos del 1% de los teratomas son inmaduros.

Microscópicamente poseen mezcla de tejidos maduros e inmaduros. En función de la cantidad de tejido inmaduro se determinará el grado y con esto el pronóstico. El riesgo de recidiva depende fundamentalmente del grado: 80-85% de G1 no recidivan frente al 30-35% de los G2. Es especialmente de peor pronóstico la presencia de tejido neuroepitelial inmaduro.

TERATOMA MADURO

SÓLIDO:

generalmente unilateral, pero puede ir asociado a implantes peritoneales unilaterales de tejido glial maduro, que no requieren otro tratamiento.

QUÍSTICO

Quiste demoide o teratoma quístico maduro:

Aparece en los años reproductores de la vida. Generalmente es asintomático, pero si lo es, se relaciona con su tamaño o complicaciones (torsión, compresión, infección o rotura que puede producir una peritonitis química). El tratamiento de elección es la tumorectomía/ooforectomía via laparoscópica.

Quiste dermoide con transformación maligna:

Aparece típicamente en la postmenopausia. Cualquiera de los tejidos puede sufrir una transformación maligna aunque más frecuentemente lo hace el tejido escamoso. Estos

elementos malignos pueden ser focos microscópicos o pequeños nódulos o masas en la pared del quiste. Clínicamente se comporta igual a los teratomas quísticos maduros aunque se asocia más frecuentemente a ascitis.

MONODÉRMICO Y ALTAMENTE ESPECIALIZADO

STRUMA OVÁRICO

Es el teratoma ovárico monodérmico más frecuente aunque “struma ovarii” se designa cuando más del 50% del tumor es tejido tiroideo. Pueden asociar síntomas de tirotoxicosis, ascitis y pseudo-síndrome de Meigs. Aproximadamente el 5% son malignos.

El tratamiento se realiza con cirugía y yodo radioactivo. El seguimiento se puede hacer monitorizando los niveles de tiroglobulina.

CARCINOIDE PRIMARIO O METASTÁSICO

Se origina en las células argentafínes de los epitelios gastrointestinal, biliar, pancreático o respiratorio y generalmente en mayores de 50 años.

Los síntomas son inespecíficos aunque un tercio de los pacientes presenta síndrome carcinoide: sofocaciones, llamaradas de calor, diarrea, broncoespasmo, telangiectasias faciales, fallo cardíaco (derecho), y pérdida de peso, por la excreción de serotonina al torrente circulatorio. No aparece en los tumores carcinoides intestinales salvo que tengan metástasis hepáticas. Típicamente hallamos ácido 5-hidroxiindolacético en orina. El tratamiento es quirúrgico y seguimiento (pueden presentar metástasis incluso muchos años después).

OPCIONES GENERALES DE TRATAMIENTO

El abordaje quirúrgico de los tumores de células germinales es tanto diagnóstico como terapéutico. El tipo de cirugía dependerá de los hallazgos quirúrgicos y el deseo de preservar la fertilidad. Si los deseos genésicos están cumplidos, la histerectomía radical con doble anexectomía es el tratamiento de elección. Pero dado que este tipo de tumores afectan fundamentalmente a niñas y mujeres jóvenes, la preservación de la fertilidad y de la función ovárica es importante. Es por esto que la mayoría de los estudios apoya como abordaje inicial de los tumores de células germinales la cirugía intentando preservar la capacidad reproductiva y teniendo en cuenta que la cirugía radical y la ablación completa de los genitales internos no mejora el pronóstico ni siquiera en estadios avanzados.

La tendencia, excepto en el disgerminoma (por ser más frecuentemente bilateral y con enfermedad microscópica en el ovario contralateral) y en el teratoma inmaduro, es no realizar biopsias (salvo de zonas sospechosas o agrandadas), para no producir adherencias o fallo ovárico que puedan comprometer la fertilidad futura.

En el caso de los disgerminomas estadio IA y los teratomas inmaduros estadio I G1, la cirugía puede ser el único tratamiento con seguimiento exhaustivo.

En el resto de los casos, la opción más adecuada es realizar cirugía lo más conservadora posible, con 3 ciclos de quimioterapia con PEB (cisplatino+etopósido+bleomicina) en caso de resección tumoral completa y 4 ciclos en casos de resección incompleta. Se recomienda comenzar con la quimioterapia en los 7-10 días postcirugía dado el crecimiento tan rápido de estos tumores.

Los primeros ensayos utilizaban pautas con vincristina+actinomicina-D+ciclofosfamida (VAC) y cisplatino+vinblastina+bleomicina (PVb). En la actualidad, la mayoría de estudios apoyan la quimioterapia con PEB (cisplatino, etopósido y bleomicina) como la que mayor supervivencia libre de enfermedad y global consigue con un perfil tóxico más favorable.

En el estudio de Williams. S “Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group”. J.Clin.Oncol 1994;12:701, tras resección completa de tumor de células germinales no disgerminoma en estadios I, II y III, aplican 3 ciclos de quimioterapia según la pauta PEB. De 93 pacientes al comienzo, 91 estuvieron libres de recurrencia y en 2 casos se encontró teratoma inmaduro en la segunda laparotomía exploradora; en otros 2 casos desarrollaron tumores hematológicos secundarios al etopósido.

Por lo tanto y según la literatura revisada, la pauta quimioterápica de primera línea más aceptada es PEB: Cisplatino 20 mg/m² días 1 a 5; etopósido 100 mg/m² días 1 al 5, ambos cada 21 días; bleomicina 30 unidades/semanales.

En segunda línea, podemos utilizar PEB y tratamiento de consolidación con vincristina, doxorrubicina y ciclofosfamida (VAC). En no respondedores se puede probar el cisplatino, vinblastina e ifosfamida. También se ha utilizado la quimioterapia de dosis elevada con rescate de médula ósea.

Con el carboplatino hay diversidad de opiniones. Mientras que los tumores testiculares parece tener una eficacia inferior al cisplatino, en los tumores de células germinales del ovario ha demostrado ser una alternativa terapéutica aceptable y menos tóxica que el cisplatino. Otros estudios en cambio, al igual que en el testículo le confieren menor eficacia.

En cuanto a la segunda exploración quirúrgica o “second-look”, los últimos estudios señalan que no es preciso en caso de resección tumoral completa y en pacientes que han llevado tratamiento adyuvante con cisplatino. Pueden beneficiarse: pacientes con resección incompleta del tumor o con elementos de teratoma inmaduro.

En caso de detección de masas residuales en la exploración clínica, los procedimientos radiográficos o durante la segunda cirugía, deben ser resecadas por su tendencia a la reversión nuevamente a tumores de células germinales.

Pueden beneficiarse también de la segunda exploración quirúrgica, pacientes con enfermedad precoz y marcadores serológicos positivos al completar la terapia, aunque esta situación sea poco habitual.

En el caso del manejo del Disgerminoma lo diferenciamos del resto de tumores de células germinales por sus particularidades:

- Aproximadamente el 70% se encuentran en estadio I al diagnóstico.

- Es el que con mayor frecuencia es bilateral.
- Es el único radiosensible (el struma ovarii por su parecido al carcinoma papilar de tiroides puede ser radiosensible).

Para el disgerminoma de etapa I (localizado), se acepta el uso de la salpingooforectomía unilateral en la que se conserva el útero y el ovario opuesto como tratamiento para pacientes jóvenes que deseen mantener la fertilidad o para preservar un embarazo. Aproximadamente entre el 15% y el 25% de las adolescentes y las jóvenes que reciban ese tipo de terapia padecerán una recidiva, la cual se puede tratar con quimioterapia/radioterapia en el momento de la recaída con altas probabilidades de éxito.

Anteriormente a la aparición de los nuevos quimioterápicos, los enfoques de tratamientos para las pacientes con disgerminoma en etapa avanzada se centraban en la resección quirúrgica seguida de radioterapia, basándose en la elevada sensibilidad de este tumor a la radiación. Aunque este enfoque de tratamiento era eficaz para extirpar el tumor, a menudo las secuelas inducidas por la radiación eran graves. Dada la alta eficacia de la quimioterapia con base de platino y las graves secuelas provocadas por la radiación abdominopélvica, el tratamiento preferido en la actualidad como terapia inicial después de un procedimiento quirúrgico es por lo general la quimioterapia con base de platino, especialmente en las adolescentes.

El enfoque quirúrgico estándar para el disgerminoma en etapa avanzada es la resección tumoral total, de ser posible. No obstante, dada la alta eficacia de la quimioterapia con base de platino para estos tumores, no se puede justificar el uso pediátrico de cirugía mutiladora extensa que sacrifique estructuras vitales. Las pacientes con enfermedad intraabdominal extensa cuya condición clínica impida el uso de cirugía reductora del tumor pueden recibir quimioterapia antes de la cirugía. Adicionalmente, varios estudios en mujeres adultas han demostrado que el resultado en cuanto a supervivencia es excelente, y que es posible preservar la fertilidad usando una salpingooforectomía unilateral seguida de quimioterapia a base de platino.

Efectos secundarios del tratamiento

En el caso del cisplatino, puede ocasionar alteraciones de la función renal, disfunción gonadal, neurotoxicidad, toxicidad cardiopulmonar y neoplasias secundarias. En el caso de la disfunción gonadal, la mayoría de las pacientes recupera la función ovárica y la capacidad reproductiva. A mayor edad, mayor dosis acumulada y mayor duración del tratamiento, mayores serán también los efectos adversos sobre la función gonadal futura.

Las neoplasias hematológicas secundarias son una importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes que reciben quimioterapia. El etopósido está especialmente implicado en el desarrollo de leucemias, dosis-dependiente: 0,4-0,5% de leucemias con dosis < de 2.000 mg/m² que asciende al 5% con dosis >2.000 mg/m². A pesar de todo, análisis riesgo/beneficio siguen apoyando el uso de etopósido en este tipo de tumores.

Caso clínico

Paciente de 13 años derivada en junio de 2004 (21/06/04) del Hospital de Mendaro por dolor y masa abdominal con síndrome constitucional, astenia, anorexia y pérdida de 5 kg en mes y medio. El TC abdomino-pélvico observa una tumoración que ocupa todo el abdomen desde el borde interno hepático hasta la pelvis menor, encapsulado con conglomerados sólidos y discreta hidronefrosis izquierda.

Los marcadores serológicos AFP: 95598 U/mL; LDH: 1799.

Se interviene a la paciente (30/6/04) realizándose vía laparotómica media, anexectomía derecha. Se revisa la cavidad abdominal, haciendo toma de biopsia de una adenopatía sospechosa. La anatomía patológica nos confirma la existencia de un tumor del seno endodérmico AFP+ y queratina + y la presencia de una metástasis en la biopsia de la adenopatía retroperitoneal suprapélvica.

A los 15 días de la intervención (15/07/04) se comienza el primer ciclo de quimioterapia con carboplatino, etopósido e ifosfamida. La AFP desciende de 12.429 U/mL al comienzo del ciclo a 419 U/mL al final (9/08/04).

Al mes, se realiza un segundo ciclo de consolidación con la misma pauta (31/08/04 al 25/09/04)

En noviembre se observa una elevación del marcador AFP de 1518U/mL a 2159U/mL en 7 días (del 10 al 16/11/04). Se decide comenzar un nuevo ciclo de quimioterapia con carboplatino+etoposido+actinomicina-D. Posteriormente, se añade vinristina e ifosfamida (10/12/04), con AFP de 1191 U/mL.

2º ciclo de la última pauta en enero con AFP: 442 U/mL

3º ciclo en febrero, con AFP 407 U/mL al comienzo y 450 U/mL al finalizarlo.

4º ciclo en abril con AFP 700 U/mL.

En mayo la AFP asciende a 3.518 U/mL. Gammagrafía, TC abdomino-pélvico y ecografía ginecológica sin alteraciones.

Ante la persistencia de la elevación del marcador serológico sin que las pruebas de imagen ni la exploración física objetiven recidiva, se realiza laparoscopia exploradora en junio, que no visualiza ninguna zona sospechosa.

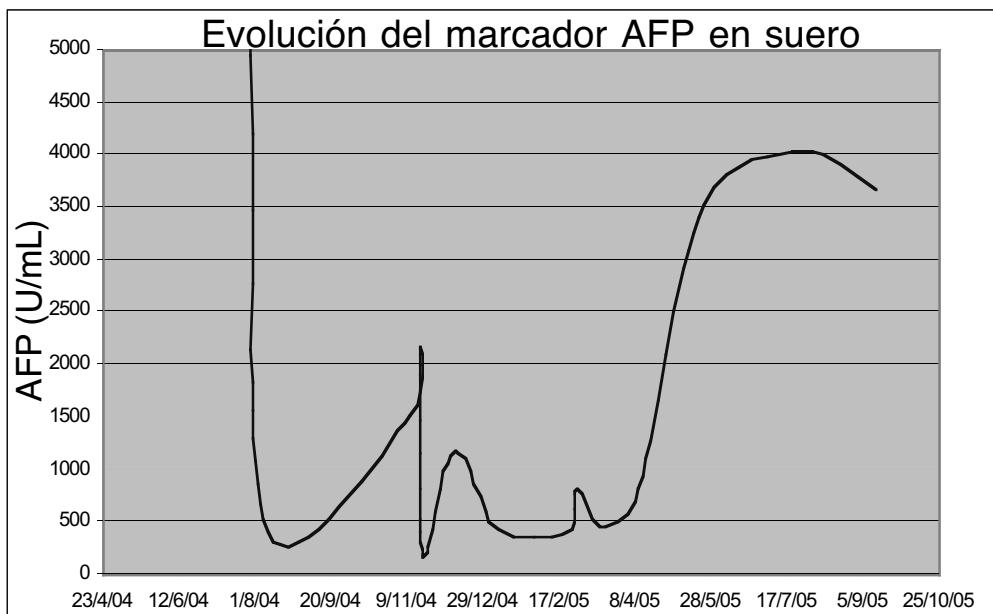
Se hace transplante de médula autóloga tras acondicionamiento con busulfan + melfalan.

En Julio (27/07/05) la AFP sigue en aumento. AFP: 4029U/mL.

Se realiza PET en agosto (29/08/05) que visualiza dos zonas de aumento de captación en el espacio retro-supra vesical.

El 6/09/05 se reinterviene a la paciente, observando una zona sugestiva de recidiva sobre cara anterior uterina. Se decide histerectomía total. La anatomía patológica confirma la sospecha de metástasis del tumor del seno endodérmico en la cara anterior uterina con infiltración de miometrio y estroma cervical sin llegar a la serosa, de 5x3.5 cm con borde de resección libre de tumor.

No obstante la AFP postintervención el 14/09/05 es de 3664 U/mL.



BIBLIOGRAFÍA

1. UptoDate Vol 13 No 2. "Epidemiology, pathology and clinical manifestations of ovarian germ cell tumors" Oliver Dorigo MD, PhD Jonathan S Berek MD.
2. UptoDate Vol 13 No 2. "Treatment of germ cell tumors of ovary" Eva Chales MD, Fidel A Valea MD, William J Mann Jr MD.
3. UptoDate Vol 13 No 2. "Struma ovarii" Douglas S Ross MD.
4. "Ovarian germ cell tumors". Denise Molina MD, Jean Hurteau MD. Current Problems in Obstetrics, Gynecology and Fertility. Nov/Dec 2002. Vol 25. No 6.
5. "Tumor de células germinales del ovario" National Cancer Institute.
6. "Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial" Horwich A., Sleijfer DT., Fossa SD., Kaye SB. J Clin Oncol 1997 May;15(5):1844-52.
7. "Treatment of Children and Adolescents with Stage II Testicular and Stages I and II ovarian malignant Germ Cell Tumors: A Pediatric Intergroup Study-Pediatric Oncology Group 9048 and Children's Cancer Group 8891" Rogers, P., Olson, T., Cullen, JW., Billmire, DF. J Clin Oncol 2004 September;22(17):3563-69.

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN EL CÁNCER DE MAMA

Amaia Oyarzabal

El tratamiento adyuvante se basa en la administración de quimioterapia o de terapia hormonal tras la realización de la cirugía del cáncer de mama, con la finalidad de eliminar o retrasar la aparición de enfermedad micrometastática oculta clínicamente.

Según el “Protocolo de tratamiento del cáncer de mama” del Hospital Donostia (año 2002), la pauta que se sigue es:

- Mujeres con cáncer infiltrante y ganglios negativos:
 - *Mínimo riesgo*: Tamoxifeno (TMX) 20mg/d durante 5 años.
 - *Riesgo moderado y alto*:
 - Receptores hormonales positivos o desconocidos: quimioterapia más 5 años de TMX.
 - Receptores hormonales negativos: quimioterapia.
- Pacientes >70años: quimioterapia si están con buen estado general +/- TMX según receptores.

Los grupos de riesgo se clasifican en función de:

Tabla 1(*Saint Gallen 1998*):

	Minimo (todos los criterios)	Intermedio	Alto (al menos un criterio)
T	≤1 cm	1-2 cm	>2 cm
ER/PR	+	+	-
Grado	1	2	3
Edad			≤35años

- Mujeres con cáncer infiltrante y ganglios positivos: quimioterapia y se añadirá TMX en función del estado de los receptores.

TRATAMIENTO HORMONAL EN EL CÁNCER DE MAMA

El objetivo del tratamiento hormonal es evitar que las células de cáncer de mama reciban estímulo de los estrógenos endógenos. A partir de los años 60, la cirugía y radioterapia del cáncer de mama seguido de la ablación de los ovarios, fue sustituyéndose gradualmente por métodos farmacológicos como el bloqueo de receptores estrogénicos (TMX) o supresión de la síntesis de estrógenos con agonistas de la LHRH (goserelina) en mujeres premenopáusicas y con inhibidores de la aromatasa (anastrozol) en postmenopáusicas.

El factor más importante para predecir la respuesta al tratamiento hormonal es la positividad de los receptores estrogénicos. Se ha visto que en mujeres con cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos, 5 años de terapia con TMX se asocia a una reducción de riesgo relativo de recidiva del 50% y una reducción de riesgo relativo de muerte del 28%. Mientras que esta terapia apenas aporta beneficio a los que tienen receptores negativos. En los tumores con receptores desconocidos, el TMX se asocia a una reducción de riesgo relativo de recidiva del 37% y una reducción de riesgo relativo de muerte del 21% (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group-EBCTCG).

Diferentes tipos de terapia hormonal que se utilizan en la actualidad son los siguientes:

Tamoxifeno

Es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM) que inhibe el crecimiento de las células del cáncer de mama al ser un antagonista competitivo de los estrógenos a nivel del receptor. Su mecanismo de acción es complejo ya que tiene además una acción agonista parcial. Este efecto agonista resulta beneficioso porque previene la desmineralización ósea, pero también perjudicial ya que se asocia a un aumento de riesgo de cáncer endometrial y tromboembolismo.

En la revisión más reciente (EBCTCG, 1998, grupo internacional que se reúne cada 5 años para revisar los datos de los ensayos clínicos sobre el cáncer de mama) que incluían ensayos con 5 años de TMX y excluían pacientes con receptores negativos, se demostraron los siguientes beneficios del TMX (tabla2):

		50-59 años	60-69 años	<50 años
Reducción RR	recidiva en 10 años	37%	54%	45% (25vs39%)
	muerte	11%	33%	32% (17vs24%)

Tabla 2. Reducción de riesgo tras 5 años de tratamiento con TMX.

La proporción de reducciones en recurrencia y mortalidad era similar en mujeres con ganglios positivos y negativos, aunque el beneficio absoluto era mayor en los casos con ganglios afectos.

Se observó también una reducción del 30% en el riesgo de desarrollar cáncer de mama contralateral en mujeres con receptores positivos, que aumenta con la duración del tratamiento.

No se encontraron diferencias en cuanto a eficacia entre las diferentes dosis de TMX: 20, 30 o 40mg/día.

En cuanto a la duración del tratamiento, al menos 4 estudios compuestos por mujeres postmenopáusicas, han demostrado una mejoría significativa de los resultados con 5 años de tratamiento con TMX en comparación a 2 años. Hay otros 3 estudios randomizados que comparan 5 años de TMX con terapias más largas: 2 de estos ensayos sugieren que los 5 años de TMX proporciona el beneficio óptimo. Pero en el 3º, que está compuesto por mujeres con ganglios positivos, los primeros datos, sugieren que tratamientos más largos están asociados significativamente a mayores periodos libres de enfermedad. Se necesita un mayor seguimiento de las mujeres de este estudio y resultados de otros ensayos que comparan lo mismo, para así poder presentar conclusiones definitivas. Mientras tanto, la duración del tratamiento adyuvante con TMX en mujeres con cáncer de mama con receptores positivos, será de 5 años.

Los efectos adversos que presenta el TMX a corto plazo son los sofocos y el flujo vaginal, y a largo plazo, un aumento de riesgo de accidentes cerebrovasculares, de cataratas, de adenocarcinoma endometrial y de sarcomas uterinos (el riesgo aumenta con la duración del tratamiento). En pacientes en tratamiento con TMX, el exceso de complicaciones serias que se observa, es de 5 a 6 por 1000 pacientes-año de tratamiento.

Hay también un nuevo SERM que es el toremifeno (Fareston®) que parece ser equivalente al TMX tanto en actividad como en efectos adversos.

Resumen: el tratamiento adyuvante estándar tanto en mujeres postmenopáusicas como en las premenopáusicas con cáncer de mama con receptores positivos, es el TMX (20mg/d). La duración óptima del tratamiento en mujeres con ganglios negativos es de 5 años. Se podría plantear el alargar el tratamiento en los casos con ganglios positivos, teniendo en cuenta el aumento de riesgo de cánceres uterinos.

Inhibidores de la aromatasa en mujeres postmenopáusicas:

Los inhibidores de la aromatasa suprimen los niveles plasmáticos de estrógenos en mujeres postmenopáusicas mediante la inhibición o inactivación de la aromatasa, enzima responsable de la síntesis de estrógenos a partir de andrógenos. A diferencia del TMX, estas sustancias no tienen efecto agonista parcial. Hay varias generaciones de inhibidores de la aromatasa, esteroideos y no esteroideos (tabla 3).

Generación	Esteroides	No esteroideos
1ª (no selectivos)	-	Aminoglutamida
2ª (selectivos)	Formestano	Fadrozole
3ª (superselectivos)	Exemestano(Aromasil®)	Anastrozol (Arimidex®) Letrozol(Femara®)

Tabla 3. Tipos de inhibidores de la aromatasa.

Los inhibidores de la aromatasa sólo se deben de usar en las postmenopáusicas. En las premenopáusicas, la reducción de los niveles de estrógenos produce por mecanismo de feedback a nivel de hipotálamo e hipófisis, un aumento de la secreción de gonadotropinas, lo cual estimula al ovario, provocando así un aumento de andrógenos y de aromatasa.

Inhibidores de la aromatasa vs TMX

Se están desarrollando múltiples estudios que comparan los inhibidores de la aromatasa con el TMX. Uno de ellos es el ensayo multicéntrico ATAC que compara el uso de anastrozol (1mg/d) con el TMX (20mg/d) o la combinación de ambas, en 9366 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama con receptores positivos o desconocidos. Tras un seguimiento de 68 meses, el anastrozol se asocia significativamente con un aumento de supervivencia libre de enfermedad, un aumento del tiempo de recurrencia, una reducción de riesgo de metástasis a distancia y una reducción del 42% en el riesgo de cáncer de mama contralateral. Hasta ahora no se ha visto diferencias en cuanto a la supervivencia global, ni ventajas de la terapia combinada con ambas drogas. Se observaron diferencias entre los dos en cuanto a efectos adversos. El anastrozol, en comparación con el TMX, presenta una menor incidencia de accidentes cerebrovasculares, cáncer endometrial, sofocos y sangrado vaginal, pero una mayor incidencia de fracturas óseas y de dolor musculoesquelético.

- Recomendaciones de la ASCO: a pesar de los resultados prometedores del ensayo ATAC, la American Society of Clinical Oncology (enero 2002), no recomienda el uso de anastrozol en lugar del TMX, hasta que no se tengan resultados definitivos de los estudios.

A pesar de todo esto la United States Food and Drug Administration (USFDA) aprobó, en septiembre de 2002 el anastrozol como terapia adyuvante en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama con receptores positivos.

Terapia secuencial con TMX e inhibidores:

Hay varios estudios que comparan terapias sólo con TMX con la administración secuencial de TMX e inhibidores de la aromatasa:

- *Letrozol tras 5 años de TMX:* Estudiado en el ensayo multinacional NCIC CTG MA 17, compuesto por 5.187 mujeres (46% ganglios+, 98% receptores+) donde la mayoría eran postmenopáusicas o mayores de 50 años al inicio de la terapia con TMX. Tras 5 años de TMX, se les fue asignando de forma aleatoria, tratamiento con letrozol (2,5mg/d durante 5 años) o con placebo. Tras un seguimiento medio de 2,4 años, se demostró un aumento de la supervivencia libre de enfermedad (93 vs 87%), tanto para la recidiva local, a distancia o primario contralateral. Pero no se ha demostrado un aumento de supervivencia global. Hay que tener en cuenta que no se conoce la seguridad a largo plazo del letrozol, ni la duración óptima del tratamiento y que además con esta droga perpetuaremos los síntomas postmenopáusicos provocados por el TMX. La USFDA ha aprobado el letrozol para el uso en mujeres postmenopáusicas tras 5 años de terapia con TMX.

- *Exemestano o anastrozol* tras 2-3 años de TMX: hay dos estudios que lo han analizado.

Por un lado, el ensayo EORTC, compuesto por 4.742 mujeres con receptores positivos o desconocidos con 2-3 años de tratamiento con TMX, tras lo cual de forma aleatoria se completaban los 5 años de terapia, con el exemestano (25mg/d) o con el TMX (20mg/d). Tras un seguimiento de 31 meses, el exemestano presentó una reducción significativa en un 32% del riesgo de recurrencia. No hubo diferencias en cuanto a la supervivencia global. Presentó también una reducción de la incidencia del cáncer de mama contralateral. Aunque el exemestano se asociaba a mayor incidencia de artralgias y de diarrea, presentó menos síntomas ginecológicos y de eventos tromboembólicos.

El otro estudio es el ensayo Italiano formado por 426 mujeres que tras 2-3 años de TMX, se fueron asignando de forma randomizada al grupo del TMX o del anastrozol, hasta completar los 5 años. Tras 32 meses de seguimiento, el grupo del anastrozol se asoció con mayor intervalo libre de enfermedad, sin observar diferencias en cuanto a la supervivencia global.

Ablación de ovarios en mujeres premenopáusicas

El interés sobre la ablación de ovarios ha resurgido tras los datos publicados en la revisión EBCTCG, donde sugieren que la ablación de ovarios es significativamente mejor a la no realización de tratamiento adyuvante. La ablación ovárica, que antes se conseguía mediante cirugía o radioterapia, se ha ido sustituyendo por agonistas de la LHRH que provocan una supresión ovárica pasajera como la goserelina (Zoladex®).

Los beneficios de la combinación de la ablación ovárica con el TMX no están nada claros. Aunque la supervivencia libre de enfermedad a 5 años y la supervivencia global eran similares, la terapia combinada se asoció con peor calidad de vida, mayores síntomas menopáusicos, disfunción sexual, etc.

Se ha comparado en varios estudios la eficacia de la ablación ovárica frente a la quimioterapia. El estudio ZEBRA comparó los 6 ciclos de CMF iv. con 2 años de tratamiento con goserelina mensual, observando que en mujeres con receptores positivos, la goserelina era equivalente al CMF en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Mientras que era significativamente inferior en mujeres con receptores negativos. Hay al menos otros dos estudios internacionales que han demostrado que la terapia hormonal combinada (TMX más supresión ovárica) presenta similar o mejor eficacia que el CMFx6.

Resumen: englobando todos los resultados, se puede decir, que la terapia hormonal mediante la ablación ovárica sola o la combinación, ablación más TMX, es por lo menos tan efectivo como la terapia con CMF o quimioterapias basadas en antraciclinas, en mujeres premenopáusicas con cánceres de mama con receptores y ganglios positivos. Para las mujeres que prefieren la terapia hormonal no hay todavía una pauta clara; una de las opciones sería 3 años con análogos de la LHRH y 5 años de TMX.

Conclusiones finales y recomendaciones

1) Mujeres postmenopáusicas:

La terapia adyuvante durante 5 años con TMX (20mg/d) sigue siendo tras la cirugía, la opción terapéutica para mujeres postmenopáusicas en estadios precoces de cáncer de mama, con receptores positivos y tumores >1cm. El anastrozol (Arimidex®) representa una opción alternativa, sobre todo para mujeres con contraindicaciones para el TMX (historia previa de tromboembolismo...) o para las que no pueden tolerar los efectos adversos del TMX.

Ningún ensayo randomizado ha evaluado el beneficio del TMX (o del anastrozol) en mujeres con ganglios negativos y tumores <1cm. Los posibles beneficios de la terapia en este grupo de bajo riesgo, tendrán que evaluarse detenidamente junto a los posibles efectos adversos que presentan, entre médico y paciente.

Para mujeres con riesgo intermedio-alto, es beneficioso la adición de quimioterapia, siendo preferible la administración secuencial, primero quimioterapia y luego, TMX.

Tras 2-3 años de TMX, el cambio a terapia con exemestano (25mg/d)(Aromasil ®) parece disminuir significativamente las tasas de recurrencia y cáncer de mama contralateral, pero sin influir en la tasa de supervivencia global, además no se conoce ni la duración óptima de esta terapia ni su eficacia a largo plazo.

Existe también la alternativa de continuar con letrozol (2,5mg/d) (Femara®) tras completar los 5 años de TMX. Queda demostrado la reducción significativa del riesgo de recurrencia y de cáncer de mama contralateral, pero sin alterar la tasa de supervivencia global. Aquí también se desconoce la duración óptima del tratamiento.

2) Mujeres premenopáusicas:

El mejor tratamiento adyuvante tras la cirugía, para mujeres premenopáusicas en estadios precoces de cáncer de mama sigue siendo incierto. La quimioterapia se ha convertido el tratamiento de elección para aquellas con riesgo intermedio-alto (ganglios+, >1cm, receptores negativos).

Los resultados de varios estudios apoyan la equivalencia existente entre ablación ovárica (con o sin TMX) y la quimioterapia en mujeres premenopáusicas con receptores positivos. Lo que no está claro es si se puede aplicar esta observación a las nuevas quimioterapias que están saliendo.

- El *Internacional Consensus Panel*, en la reunión de St Gallen, recomendaron que las categorías de riesgo de mujeres con cánceres de mama con ganglios negativos se deberían de basar en el tamaño tumoral, grado histológico, receptores hormonales y edad de la paciente (tabla 1). Además recomendaron que la asociación quimioterapia y TMX debía de ser secuencial y no concurrente.

- El *National Institutes of Health* recomiendan el TMX durante 5 años como tratamiento adyuvante estándar en mujeres con cáncer de mama con receptores positivos, independientemente a la edad, del estado menopáusico, de los ganglios o del tamaño tumoral. Además afirman que la asociación de TMX y quimioterapia reduce el riesgo de recurrencia y que debe de ser considerado dentro del tratamiento adyuvante.

Quimioterapia adyuvante en el cáncer de mama

La poliquimioterapia está asociada a una reducción tanto en la recurrencia como en la mortalidad en mujeres jóvenes y mayores con cáncer de mama, aunque el beneficio es mayor en mujeres jóvenes. Esto puede ser porque la incidencia de tumores con receptores negativos es mayor en jóvenes, y es en este tipo de tumores, donde es más efectivo la quimioterapia. En comparación a la no realización de terapia adyuvante, la poliquimioterapia produce un aumento absoluto, en cuanto a supervivencia a 10 años, de 7 a 11% en mujeres <50 años y de un 2 a 3% en mujeres de 50 a 69 años. La magnitud del beneficio es mayor en mujeres con ganglios positivos y/o receptores negativos.

Oncotype DX: el oncotipo es una herramienta que puede ser útil para seleccionar mujeres que van obtener un mayor beneficio de la quimioterapia. Es una técnica que se basa en la RT-PCR y mide la expresión de 16 genes, que han sido seleccionados basándose en su poder pronóstico y valor predictivo, en pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos y receptores positivos. Es un método que está disponible comercialmente y su principal función es estratificar a las mujeres con receptores positivos y ganglios negativos, según el riesgo, en grupos pronósticos, para así poder ofrecerles un programa de terapia adyuvante más efectivo: bajo riesgo (el tratamiento hormonal será suficiente) o alto riesgo (el cual se beneficiaría de la quimioterapia previa al tratamiento hormonal). Se debería de usar en aquellas mujeres donde la decisión de dar o no quimioterapia se base en su nivel de riesgo de recurrencia. El oncotipo todavía no está validado y tampoco está estudiado en mujeres con receptores negativos o ganglios positivos, por lo que no debería usarse en estos casos.

Terapia hormonal en el cáncer de mama metastático

La terapia endocrina se ha convertido en el tratamiento de elección para muchas mujeres con cáncer de mama metastático.

En mujeres premenopáusicas con cánceres metastáticos, dentro de las terapias de elección tenemos el TMX o la supresión/ablación ovárica. Se ha visto incluso mayores tasas de respuesta con la asociación de ambos tratamientos. En los casos de no respuesta inicial al TMX, se debe considerar la ablación ovárica como una alternativa a la quimioterapia.

En las postmenopáusicas, tanto el TMX como los inhibidores de la aromatasa, son opciones razonables. Hay múltiples estudios que han ido comparando el TMX con cada uno de los inhibidores, llegando a la conclusión que el anastrozol, letrozol y el exemestano se pueden considerar equivalentes (incluso superiores, sobre todo el letrozol) al TMX, en el tratamiento de primera línea para mujeres postmenopáusicas con cánceres metastáticos con receptores positivos o desconocidos. En estas mujeres la ovariectomía o los análogos de LHRH son inefectivos.

HER-2/neu: desde que se conoció que la función de los receptores estrogénicos estaba muy influenciada por la señal de los factores de crecimiento, se ha estudiado mucho la expresión y los receptores de estos factores de crecimiento en cánceres de mama resistentes a la terapia endocrina. Uno de estos factores es el oncogén HER-2/neu y sus pro-

ductos (HER2, c-neu,c-erbB-2). El HER-2/neu se ha estudiado como factor pronóstico y como predictor de respuesta al tratamiento en mujeres con cáncer de mama. La amplificación o la sobreexpresión de este oncogen se observa en el 20-40% de los cánceres de mama, lo cual se asocia con un peor pronóstico y también con resistencia relativa a las terapias, incluyendo a la endocrina, a la quimioterapia (sobre todo a los agentes alquilantes) y a la radioterapia.

La sobreexpresión de este oncogen parece reducir la expresión de los receptores estrogénicos. Las señales transmitidas a través del HER-2/neu parecen modificar los requerimientos estrogénicos necesarios de las células del cáncer de mama, para su crecimiento. Así el HER-2/neu puede hacer transformar células que inicialmente son receptores positivos, en receptores negativos, es decir a ser resistentes a la terapia hormonal aunque inicialmente fueran receptores positivos.

Hay múltiples estudios en marcha sobre este oncogen con resultados controvertidos. Por ahora la evidencia clínica no apoya la hipótesis de que los cánceres con sobreexpresión y/o amplificación del HER-2/neu representen un fenotipo hormonal independiente dentro de las mujeres con receptores positivos. La ASCO recomienda que no se use la expresión del HER-2/neu para tomar decisiones sobre el uso o no de la terapia hormonal, ni en el tratamiento adyuvante, ni en el metastásico. Por ahora la selección de la terapia hormonal se basará en el estado de los receptores estrogénicos y de progesterona. Sin embargo, sería razonable, en mujeres con receptores positivos con sobreexpresión del HER-2/neu, que requieran tratamiento con quimioterapia, recomendar el uso de quimioterapias basadas en antraciclinas y no en alquilantes.

Dentro de esta investigación ha aparecido un producto nuevo para el tratamiento del cáncer de mama: Trastuzumab (Herceptin®), que es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra el HER-2/neu. Estudios preclínicos sugieren que este anticuerpo es efectivo sólo en los cánceres con sobreexpresión del HER-2/neu.

Quimioprevención en el cáncer de mama

El United States Food and Drug Administration y también la ASCO, aprobaron el TMX para la prevención del cáncer de mama en mujeres con alto riesgo, definiendo alto riesgo según lo acordado en el Breast Cancer Prevention Trial (usando un modelo de regresión logística multivariante, evaluando estos 5 factores: edad de la paciente, edad de menarquia, edad en el primer parto, nº familiares de primer grado con cáncer de mama y el nº y patología encontrada en cualquier biopsia de mama realizada). En Instituto Nacional del Cáncer ha desarrollado un programa informático para el uso de los clínicos, para calcular el riesgo de las pacientes de desarrollar cáncer de mama, al cual se puede acceder online: <http://bcra.nci.nih.gov/brc/>

Una alternativa sería el uso de la tabla 1, mediante el cual obtenemos el riesgo aproximado a 5 años. Este modelo no considera el riesgo asociado al BRCA1 y BRCA2.

Se considera que una mujer es de alto riesgo para desarrollar un cáncer de mama cuando el riesgo estimado a 5 años es por lo menos de 1,66%.

Hay evidencia, de un beneficio claro de la quimioprevención con el TMX, en los siguientes grupos de pacientes:

- Mujeres <50años con riesgo de cáncer de mama a los 5 años entre 1,5-7%.
- Mujeres de 50-59 años con útero y con riesgo de cáncer de mama a 5 años $\geq 6\%$.
- Mujeres de 50-59 años sin útero y con riesgo de cáncer de mama a 5 años $\geq 3\%$.
- Mujeres de 60-69 años sin útero y con riesgo de cáncer de mama a 5 años $\geq 5,5\%$

BIBLIOGRAFÍA

1. Protocolo Tratamiento del cáncer de mama. Hospital Donostia (2002).
2. Kathleen I Pritchard, MD, FRCPC. Adyuvant hormonal therapy for early stage breast cancer. Up to Date. Vol.13 No.1
3. Joyce O'Shaughnessy, MD. Adyuvant chemotherapy for early stage breast cancer. Up to Date. Vol.13 No.1
4. Matthew Ellis, MD, PhD,FRCP, Daniel F Hayes,MD. Endocrine therapy of metastatic breast cancer. Up to Date. Vol.13 No.1
5. Hideko Yamauchi, MD, Daniel F Hayes, MD. HER-2/neu (c-erbB-2) and predicting response to therapy in breast cancer. Up to Date. Vol.13 No.1
6. Wendy Y Chen, MD, MPH, Graham A Colditz, MD, DrPh. Selective estrogen receptor modulators for the prevention of breast cancer. Up to Date. Vol.13 No.1
7. R. Blamey. Guidelines on endocrine therapy of breast cancer, EUSOMA. European Journal of Cancer 38 (2002); 615-634.

