



Sesiones Clínicas de Ginecología 2007

M.I.R.

**Sesiones clínicas de Ginecología
2007 M.I.R.**

Coordinación

María Lure. Médico Adjunto de obstetricia y ginecología.

A. Murgiondo. R3

Autores

I. Aizpitarte, A. Becerro, M. Navarro, A. Salegi, J. Paredes,
A. Murgiondo, M. Arrue, L. Ibáñez, L. Goyeneche, O. Lizartza

Tutor

P. Apestegui

Edición

Unidad de Comunicación del Hospital Donostia

Depósito Legal: SS-1252/06

ISSN: 1888231

PRESENTACIÓN

Queridos compañeros. Como en años anteriores hemos recopilado las sesiones de los residentes que a nuestro entender han sido más interesantes y suponen una mayor aportación a nuestros conocimientos en torno a la ginecología y la obstetricia.

Aprovechamos esta ocasión para recordaros la organización los jueves de estas sesiones que han dado pie al libro y que están siempre abiertas a vuestra participación.

Esta es la tercera edición de esta publicación que recoge trabajos realizados a lo largo de 2006 y 2007.

Espero que disfrutéis de la lectura.

ÍNDICE

I. OBSTETRICIA

Patología del embarazo	7
Uso de progesterona para la prevención del parto prematuro en mujeres con riesgo elevado	9
Rotura prematura de las membranas amnióticas	13
Embarazo ectópico	27
Gemelar monocorial monoamniótico	39
Dolor pélvico en la embarazada: la disfunción de la sínfisis pública.....	47
Resultados de la gestaciones tras técnicas de reproducción asistida	53
Enfermedades médicas asociadas al embarazo	65
Caso clínico: listeriosis en el tercer trimestre de embarazo.....	67
Depresión y embarazo.....	73
Parto y puerperio	81
Clorhexidina y povidona yodada	83
Encefalopatía neonatal y parálisis cerebral	91
Fascitis necrotizante y shock tóxico por estreptococo del grupo A tras parto vaginal	99
Bacteriemia, sepsis y shock séptico	109
Rotura uterina	115
Inversión uterina.....	121
Hemorragias del postparto precoz	127
Diagnóstico prenatal	135
Predicción de preeclampsia mediante velocimetría doppler de la arteria uterina y factores de riesgo materno	137
Las malformaciones congénitas.	
Etiología, clasificación y diagnóstico prenatal.....	141
Diagnóstico prenatal ecográfico de cardiopatías.....	153

II. GINECOLOGÍA GENERAL

Profilaxis antibiótica en procedimientos ginecológicos	161
--	-----

Metaplasia ósea endometrial. Casos clínicos	167
Preparación mecánica intestinal previa a la laparoscopia ginecológica: ensayo clínico controlado y randomizado	173
Manejo de los miomas uterinos: técnica del triple torniquete y nuevas tecnologías	181
Conservación de ovarios coincidiendo con histerectomía por enfermedad benigna	191
Manejo de la endometriosis.....	195

III. REPRODUCCIÓN Y ENDOCRINOLÓGIA GINECOLÓGICA

Alteraciones de la diferenciación sexual	211
Aproximación diagnóstica de la amenorrea.....	223
Esterilidad y reproducción humana. Diagnóstico y tipos de tratamiento.....	233

IV. GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

Tumor de las células de la granulosa	243
Carcinogénesis endometrial	251
Ganglio centinela en el cáncer de mama	269
Pseudomixoma peritoneal	275
Sarcomas uterinos	279
Tumores ováricos “borderline” mucinosos: clasificación, criterios diagnósticos y comportamiento	287
Estado actual de las vacunas contra el virus del papiloma humano	291

I. OBSTETRICIA

Patología del embarazo

USO DE PROGESTERONA PARA LA PREVENCIÓN DEL PARTO PREMATURO EN MUJERES CON RIESGO ELEVADO

Jone Paredes

INTRODUCCIÓN

Según la OMS, se considera parto prematuro a aquel que acontece antes de las 37 semanas completas de gestación. A pesar de la mejora asistencial, su incidencia ha ido en aumento en los países industrializados y actualmente constituyen el 8% de los nacimientos en nuestro medio. Su importancia radica en el compromiso del pronóstico neonatal, ya que la prematuridad es la causa más importante de morbilidad perinatal y de alteraciones a largo plazo en el desarrollo neurológico (1)(2).

Se han descrito numerosas causas y factores de riesgo relacionados con el parto prematuro, pero en la mitad de los casos no existe una causa identificable (1). Un parto prematuro anterior constituye una variable predictiva sólida entre los factores de riesgo de trabajo de parto prematuro. Cuanto más precoz sea el parto, mayor es la probabilidad de que se repita en un embarazo posterior (3).

De todos los tratamientos evaluados para la prevención del parto prematuro acontecido de forma espontánea, los progestágenos constituyen la promesa más importante. No se conoce el mecanismo exacto por el cual actúan, aunque es conocido que la progesterona previene la formación de las uniones-gap, inhibe las contracciones miometriales y previene la pérdida gestacional en el primer trimestre tras la exéresis del cuerpo lúteo. En estudios realizados sobre animales, se ha demostrado que retrasa el parto (2).

El primer ensayo clínico sobre la eficacia de la progesterona fue publicado en 1970 (2). Posteriormente han sido realizados varios ensayos y metaanálisis, pero la publicación de dos ensayos clínicos aleatorizados y bien diseñados (Meis y col en 2003 y Da Fonseca y col. en

2003) (4)(5) ha reavivado el interés en las propiedades preventivas de los progestágenos y suscitado la realización de dos revisiones sistemáticas (Mackenzie y col 2006, Dodd y col 2006) (2)(3).

REVISIONES SISTEMÁTICAS

Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Mackenzie y col. American Journal of Obstetrics and Gynecology (2006) (2)

Esta revisión de buena calidad metodológica incluye aquellos ensayos clínicos aleatorizados y comparados con placebo (ECA) que reclutan a mujeres asintomáticas con antecedentes de parto prematuro y a las que se administra progesterona en el segundo trimestre. El resultado principal analizado es el descenso en la incidencia del parto antes de las 37 semanas. Se incluyeron 3 ECA con un total de 648 participantes. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- En las mujeres tratadas con progesterona se vio:
 - Un descenso del riesgo de parto antes de las 37 semanas: RR 0,57 (IC 95% 0,36-0,90).
 - El riesgo de parto antes de las 35, 34 y 32 semanas también fue estadísticamente significativo.
- En los niños de madres tratadas con progesterona se vio:
 - Un descenso en el riesgo de peso menor de 2.500mg al nacer: RR 0,66 (IC 95% 0,51-0,87).
- No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a malformaciones fetales, riesgo de aborto espontáneo o muerte o morbilidad grave perinatal.

Administración prenatal de progesterona para la prevención del parto prematuro. Dodd y col. Cochrane Database Systematic Review. 2006 (3)

La revisión de Dodd y col está correctamente diseñada y realizada. Con el objetivo de evaluar el efecto de la progesterona en la prevención de parto prematuro en mujeres de riesgo elevado, realizan una búsqueda exhaustiva e identifican 6 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo (ECA). Excluyen aquellos estudio realizados sobre mujeres sintomáticas y en las que el tratamiento se administra exclusivamente en el primer trimestre. Definen como medidas de resultado primarias la mortalidad perinatal, el parto antes de las 34 semanas y la discapacidad grave del neurodesarrollo durante el seguimiento en la niñez. Se añade una larga lista de medidas de resultado secundarias. De los 6 ECA, 5 compararon caproato de 17-hidroxiprogesterona por vía intramuscular con el placebo. Un único ensayo comparó progesterona por vía vaginal con el placebo (5). Por otra parte, 5 de los ECA reclutaron mujeres con riesgo elevado de parto prematuro y el restante evaluó la administración de progesterona en mujeres con gestación múltiple.

6 ECA con 988 mujeres fueron incluidos en el metanálisis. Los resultados obtenidos se exponen a continuación:

- En las mujeres que recibieron progesterona se halló:
 - Una reducción estadísticamente significativa del riesgo de parto antes de las 37 semanas: RR 0,65 (IC 95%: 0,54-0,79) (6 estudios, 988 participantes).
 - Una reducción estadísticamente significativa del riesgo de parto antes de las 34 semanas: RR 0,15 (IC 95%: 0,04-0,64) (un estudio, 142 participantes).
- En los recién nacidos de madres tratadas con progesterona se halló:
 - Una reducción estadísticamente significativa del peso al nacer menor de 2.500 mg: RR 0,63 (IC 95%: 0,49-0,81) (4 estudios, 763 recién nacidos).
 - Una reducción estadísticamente significativa del diagnóstico de hemorragia intra-ventricular: RR 0,25 (IC 95%: 0,08-0,82) (1 estudio, 458 recién nacidos).
- No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a muerte perinatal. Además, se desconocen otras diferencias de medidas de resultado maternas o neonatales de la revisión.

Por tanto, mientras el descenso en la incidencia de los partos prematuros resulta atentador, existe poca información sobre los beneficios y los perjuicios del tratamiento de progesterona para las medidas de resultado clínicamente importantes de la madre y el recién nacido, en especial de medidas de resultado a largo plazo.

Además de la escasa información al respecto, se debe puntualizar que el tamaño muestral carece de poder suficiente para detectar diferencias clínicamente significativas de las medidas de resultado neonatales, ya que estos son eventos de muy baja incidencia. Por otra parte, se desconoce la vía, dosis y edad gestacional óptimas para el inicio del tratamiento, así como las semanas hasta las que éste debe prolongarse. Las diferencias entre la dosificación de los ECA incluidos en esta revisión sistemática dificulta la aplicabilidad clínica de sus resultados (3).

Aunque se cree que la supresión o prevención del trabajo de parto prematuro conlleva la mejora de la morbilidad perinatal, existen razones teóricas que justifican la posibilidad de que un feto no sobreviva sin una discapacidad. Es posible que un mecanismo intrauterino que desencadene un trabajo de parto prematuro también cause lesión neurológica en el feto, y que la progesterona prevenga el trabajo de parto, pero no la lesión del feto.

CONCLUSIONES

Son necesarios más ECA que evalúen la efectividad de las progesterona tanto en población de alto como de bajo riesgo y conocer mejor su mecanismo de acción.

El uso de progesterona debe considerarse investigacional, aunque su administración puede resultar apropiada en pacientes de riesgo elevado. La ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) recomienda su uso en mujeres con un parto previo antes de las 37 semanas de gestación, a pesar de que se desconozca la dosis y vía de administración adecuada y su seguridad a largo plazo, Spong y col. y Meis y col. realizaron estudios subsecuentes a esta recomendación, llegando a la conclusión de que la progesterona beneficia las mujeres con una parto previo antes de las 34 semanas de ges-

tación. Por el contrario, no aporta beneficio en las mujeres con parto prematuro previo de más de 34 semanas.

Por tanto, Norwitz y col recomiendan la progesterona en mujeres con parto previo antes de las 34 semanas, iniciada en el segundo trimestre y mantenida hasta la semana 36. No hay evidencia consistente de su efectividad en mujeres con clínica de amenaza de parto prematuro establecida, gestación múltiple, acortamiento cervical u otros factores de riesgo, por lo que su uso en estas mujeres no debe impulsarse fuera de los ensayos clínicos (6).

Aunque el uso de progesterona parece ser beneficioso en aquellas mujeres con riesgo elevado, el impacto sobre la incidencia global del parto prematuro no sería espectacular aun tratando a estas mujeres. Un estudio realizado en Estados Unidos concluye que la tasa de nacimientos prematuros disminuiría del 12,1 al 11,8%, ya que sólo el 22,5% de los partos prematuros fueron recurrentes y porque la progesterona reduce la incidencia de estos sólo en un 33%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tratado de Obstetricia y Ginecología. Usandizaga, J.A. Ed: McGraw-Hill Interamericana. 1997.
2. Mackenzie, R. Pregesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2006) 194, 1234-42.
3. Dodd JM. Administración prenatal de progesterona para la prevención del parto prematuro. Revisión Cochrane traducida, Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 3.
4. Meis, PJ. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *New England Journal of Medicine* 2003; 348:2379.
5. Da Fonseca, EB. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: A randomized placebo-controlled doble-blind study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003; 188:419.
6. Norwitz, ER. Prevention of spontaneous preterm birth. UpToDate. 2006v.

ROTURA PREMATURA DE LAS MEMBRANAS AMNIÓTICAS

M. Arrue Gabilondo

DEFINICIÓN

La rotura prematura de las membranas es, como indica su nombre, la ruptura espontánea de las membranas corioamnióticas antes de iniciarse la dinámica uterina.

ANATOMÍA: MEMBRANAS FETALES

La estructura membranosa que envuelve al feto en desarrollo y forma la cavidad amniótica deriva del tejido fetal y está compuesta por dos capas: el amnios (la capa interna) y el corion (la externa). Estas están separadas por la cavidad exocelómica hasta aproximadamente el tercer mes de gestación, cuando ocurre la fusión de ambas.

Las membranas fetales son genéticamente idénticas al feto. Bourne (1962) describió cinco capas separadas de tejido amniótico en la estructura del AMNIOS:

- El epitelio interno: constituido por células en cuya superficie apical se objetivan microvellosidades altamente desarrolladas, lo cual es compatible con un sitio importante de transferencia entre el líquido amniótico y el amnios.
- La membrana basal: subyacente a la anterior.
- La capa compacta acelular: está compuesta primariamente por colágenos intersticiales, tipos I, III y V. Es, como luego veremos, la que proporciona la principal resistencia a la rotura.
- La capa de células mesenquimatosas y fibroblastos.
- La zona esponjosa: es la capa más externa del amnios.

Los elementos faltantes importantes del amnios son las células del músculo liso, nervios, vasos linfáticos y, muy importante, vasos sanguíneos; el amnios es avascular.

El CORION, sin embargo, está compuesto por dos capas: la reticular externa o sincitio y el citotrofoblasto interno.

Las membranas amnióticas son extremadamente resistentes a la rotura. Es el amnios el tejido que proporciona casi toda esa resistencia a la tensión, más exactamente la relación entre proteínas de la membrana extracelular (colágeno, fibronectina y lamininas), metaloproteinasas y los inhibidores de las mismas. Pero además de resistentes, las membranas fetales son también muy elásticas, propiedad que garantiza la acomodación a la decidua uterina según avanza el embarazo.

CLASIFICACIÓN

Según la edad gestacional en la que se produce, se clasifica en:

- RPM a término: la ruptura de las membranas se produce en la semana 37 o a partir de ésta. Representa más del 90% del total de las RPMs. En el 90% de los casos va seguida del inicio espontáneo de dinámica uterina en un plazo de 24 horas. Si se sobrepasan las 24 horas, aumenta el riesgo de infección maternofetal.
- RPM pretérmino: la rotura espontánea de las membranas se produce antes de la semana 37. Representa algo menos del 10% del total de RPM, pero es la responsable del 30% de todos los partos prematuros y, a través de éstos, del 10% de la mortalidad perinatal.

ETIOLOGÍA

En este punto también podríamos hacer dos subgrupos: la amniorrexis secundaria a procedimientos invasivos (ya sea en el segundo o tercer trimestre de la gestación) y la rotura espontánea de las membranas (hacemos también aquí otro subgrupo: RPM a término y RPM pretérmino).

Rotura espontánea de membranas

La etiología de la rotura prematura espontánea de las membranas es compleja y multifactorial. Se sabe que es más frecuente en mujeres fumadoras, en aquellas con incompetencia cervical, gestación múltiple, polihidramnios o hemorragia anteparto. Como se puede ver, los factores de riesgo de la RPM son similares a los del parto prematuro. La patogénesis de la rotura de las membranas no se conoce con exactitud. El antecedente de RPM tiene un alto riesgo de recurrencia (hasta del 13,5% según algunos estudios). De todas formas, el factor de riesgo más importante para la RPM pretérmino es la **infección** del tracto genital ya que es la causa única más común identificable de ella al igual que ocurre con la rotura de bolsa a término del embarazo. Hay tres líneas de evidencia epidemiológica que sustentan esta teoría:

En la mujeres con RPM es más probable encontrar microorganismos patógenos en el líquido amniótico (hasta en el 30% de los casos, aún en ausencia de corioamnionitis clínica).

Estas pacientes tienen más incidencia de corioamnionitis que las mujeres que tienen partos prematuros sin RPM.

La frecuencia de RPM pretérmino es significativamente mayor en mujeres con vaginosis.

De todas formas, la asociación entre colonización bacteriana y RPM pretérmino no es algo sorprendente, ya que muchos de estos patógenos tienen la capacidad de producir fosfolípidas que pueden estimular la producción de prostaglandinas y secundariamente provocar contracciones uterinas. Además, la propia respuesta del organismo a la invasión patógena, conlleva la producción de múltiples mediadores inflamatorios que pueden provocar el debilitamiento local de las membranas y resultar en la rotura de las mismas.

Rotura mecánica de la bolsa

En cuanto a la rotura secundaria a procedimientos invasivos cabe destacar que se calcula que el 1% de las amniocentesis, entre 3 y 5% de las fetoscopias diagnósticas y el 10% de las fetoscopias invasivas, derivan en amniorrexis. De todas formas, a diferencia de la rotura espontánea, estos casos no se asocian con resultados adversos con tanta frecuencia. Esto se debe a que muchas veces la rotura es pequeña y se puede enmendar.

DIAGNÓSTICO

- *Anamnesis:* el incremento de las secreciones genitales durante la gestación puede conducir a falsos positivos.
- *Exploración con espéculo:* la visualización del líquido amniótico a través del cérvix tras la colocación de espéculo o las valvas. Esta salida de líquido amniótico puede ser espontánea o provocada por la presión del fondo uterino, maniobra de Valsalva o discreto desplazamiento de la presentación fetal.
- *Prueba de pH vaginal:* el pH de la vagina durante la gestación oscila entre 4,5 y 5,5. La presencia del líquido amniótico (7 y 7,5) a nivel vaginal aumentará el pH, pudiendo alcanzar un pH>6,4 nivel, por encima del cual el papel de nitracina vira a azul. Tiene una tasa de FP de 16,2% que se puede dar con sangre, semen, antisépticos...tampoco se debe realizar la toma en el cérvix dado que el moco puede falsear la prueba. La tasa de FN es del 12,7%
- *Ecografía:* mediante la ecografía puede valorarse el índice de líquido amniótico (ILA), de manera que, ante la presencia de oligoamnios y sospecha de amniorrexis, el diagnóstico es casi de seguridad.
- *Cristalización de la muestra vagina (ferning):* el moco cervical no cristaliza durante la gestación, pero sí lo hace el LA por su contenido de cloruro sódico y proteínas. Previa colocación de un espéculo, se toma con una espátula una muestra del fondo de saco

vaginal posterior. A continuación, se extiende sobre un porta y se deja secar espontáneamente. La observación al microscopio mostrará, en caso de amniorrexis, la presencia de arborizaciones en forma de ramas de helecho macho.

- *Estudio citológico cervicovaginal*: indica la presencia de células fetales que han sido arrastradas por el líquido amniótico.
- *Test de fluoresceína*: consiste en la instilación intraamniótica de fluoresceína mediante amniocentesis. Se coloca una compresa a nivel de genitales externos y se estudia la presencia de colorante en la misma, lo que indicará que existe RPM. En la actualidad el diagnóstico mediante la instilación de otros colorantes como el azul de metileno o en índigo carmín, no se recomienda por posibles efectos adversos fetales.

Estudio de proteínas y hormos del líquido

Se han estudiado una amplia variedad de proteínas y hormonas del líquido amniótico, pero hoy en día no existe una prueba gold Standard de la RPM.

- *Diamino oxidasa (DAO)*: es una enzima presente en el líquido amniótico y el fluido vaginal. Su medición se hace mediante reacción radioenzimática, pero hoy en día no se utiliza. Su potencia diagnóstica ha sido comparada en la mayoría de los ensayos con el pH vaginal y los datos hallados no muestran claras diferencias, excepto que el pH vaginal es mucho más fácil de medir.
- *AlfaFetoProteina- BetaHCG-Prolactina vaginal*: en estudios independientes sobre cada una de estas moléculas se ha visto que el estudio cualitativo de la BHCG y cuantitativos de la AFP (umbral en 30 mcg/l) como de la prolactina vaginal (umbral en 30mUI/ml) son útiles como métodos diagnósticos alternativos de la RPM. De todas formas, estos marcadores no se usan en la práctica clínica diaria y por lo tanto son únicamente marcadores potenciales. En un estudio publicado recientemente se han comparado las tres proteínas entre sí y se ha llegado a la conclusión de que la AFP es de las tres la de mayor potencia diagnóstica.
- *Test de fibronectina fetal cervicovaginal*: la fibronectina fetal es, como hemos visto antes, una proteína de la matriz extracelular que es producida por las membranas fetales. Por lo tanto, los mayores niveles de esta proteína se encuentran en el líquido amniótico y su presencia en cérvix y vagina es indicativo de rotura de membranas.
- *Determinación de la forma no fosforilada de la IGFBP-1*: al igual que la fibronectina, es una proteína que se encuentra en líquido amniótico, pero no en vagina, por lo que su presencia en secreciones cérvico-vaginales es significativo de ruptura de membranas. En el estudio más reciente publicado sobre el test que mide esta proteína se destaca su alta sensibilidad. Es una prueba con muy pocos falsos negativos y alto valor predictivo negativo. Esto mismo viene a destacar el protocolo actualizado de la RPM de la SEGO, aunque no tiene la suficiente precisión y/o exactitud como para considerarlo “gold-standard” en la RPM.

Nuevos test

Alfa microglobulina-1 placentaria (PAMG1). Esta es una proteína que fue aislada en el líquido amniótico en 1975.

La **PAMG-1** es una proteína de 34kd. Fue seleccionado como marcador de RPM debido a unas características: alta concentración en el líquido amniótico, bajos niveles en sangre y extremadamente bajos niveles en secreciones cérvicovaginales cuando las membranas corioamnióticas están íntegras. Esto en cifras sería así:

1. Cuando las membranas corioamnióticas están íntegras los niveles de PAMG-1 en secreciones cérvicovaginales son de 50-220 picogramos por mililitro (0,05-0,22 nanogramos por mililitro)
2. En casos de vaginitis o con la presencia de sangre o suero en el área cervicovaginal, los niveles de PAMG-1 se elevan, pero raramente alcanzan el máximo de 3 nanogramos por mililitro.
3. Los niveles de PAMG-1 en el líquido amniótico oscilan entre 2.000-2.5000 nanogramos por mililitro.

El test que mide esta proteína (el amnisure) consiste en una prueba inmunocromatográfica. Para esta prueba se han seleccionado dos anticuerpos (A-Mab y B-Mab) que hacen que el umbral de la sensibilidad del test esté muy bajo.

4. El umbral de sensibilidad del amnisure, es decir la concentración mínima que es capaz de detectar el test, se sitúa en 5 nanogramos por mililitro. Este nivel está muy por debajo de los que normalmente se encuentran en el líquido amniótico, por lo que la probabilidad de que habiendo rotura de membranas y el test no lo detecte (es decir la probabilidad de falso negativo) es muy bajo. Pero además, si comparamos el umbral de detección (5 ng/ml) con los niveles de PAMG-1 en caso de NO rotura de membranas (0,05-0,22) vemos que la diferencia es de 20. Esto viene a decir que en estos casos de NO rotura la probabilidad de que el test diera un resultado falso positivo es también muy bajo.

Es una prueba fácil de realizar. Contiene:

- Una torunda estéril de poliéster. Esta se introduce en la vagina para la extracción de la muestra, mejor si se obtiene del fondo de saco posterior. Esta torunda se introduce en un vial que contiene un disolvente. Es en este disolvente donde se encuentra el primer anticuerpo por lo que, en caso de que la muestra contenga PAMG-1, se unirá a ella. Es el anticuerpo A-Mab. Destacamos tres características del mismo:
 - Tiene una región de “almohadillado” que es precisamente la que se une a la PAMG-1;
 - Está *marcado con un colorante* (oro viejo) para que después se pueda hacer la lectura.
 - Tiene la *capacidad de moverse “viajando”* por el vial en el caso, y sólo en el caso, de que la proteína esté unida a ella.
- Una tira que se introduce en el vial y que sirve para hacer la lectura verdadera. Es en esta tira donde se encuentra el segundo anticuerpo, el llamado B-Mab. Este, a diferencia del primero, está fijo en la tira, es inmóvil; pero su importancia radica en que

es imprescindible para hacer la lectura de si ha habido o no unión entre la proteína y la A-Mab.

La lectura del resultado es sencilla: dos rayas: test positivo, hay RPM.

Una raya: test negativo, no hay RPM.

En la tira siempre ha de verse una raya, exista o no PAMG-1. Esta raya es la indicativa de que el kit está en buenas condiciones

Para la realización del test no se requiere el uso del espéculo. Basta con introducir la torunda en la vagina, no a más profundidad de 5-7 cm del introito, y tenerla durante aproximadamente **un minuto**. Una vez extraída la torunda de la vagina, como ya se ha comentado anteriormente, ésta ha de introducirse en el vial que contiene el disolvente y ha de mezclarse con éste durante aproximadamente **otro minuto**. Despues se ha de extraer la torunda del vial e introducirse la tira donde se leerá el resultado. **Nunca hay que esperar menos de cinco minutos ni más de diez para la lectura** (no se puede considerar válido el resultado leído a los quince minutos desde la introducción de la tira en el vial).

Los resultados falsamente positivos pueden darse en el caso de que la mujer esté sanguinando. Los falsos negativos, aunque más raros se dan a veces cuando el test se realiza pasadas más de doce horas desde que se presume, se ha producido la rotura de bolsa. (Transcurridas más de doce horas desde que se cree que se ha roto la bolsa, se aconsejan otro tipo de estudios para el diagnóstico). El test tampoco debería realizarse en las seis horas siguientes a la aplicación de cualquier tipo de antisépticos u otros medicamentos en vagina.

Es un estudio publicado en agosto del año pasado por la American Journal of Perinatology, se ha visto que este test excede en tiempo, precisión, sensibilidad, especificidad y seguridad a los métodos actuales para el estudio de la RPM.

Es un test aprobado por la FDA.

Urea y creatinina en el fluido vaginal: es lo más reciente publicado hasta ahora. La determinación de la creatinina en el fluido vaginal había sido medida en dos estudios anteriores, pero este estudio es el primero que utiliza la medición de la urea para el diagnóstico de la RPM. Cuando en 2000 Li HY y col. midieron la creatinina vaginal encontraron que era más barata y más fácil de medir que la AFP y la BHCG, y que además era más precisa que la BHCG. Más recientemente, en el 2004 Gurbuz y col. encontraron que la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el negativo eran del 100% cuando el punto de corte estudiado para los casos dudosos de RPM era de 0,12 mg/dl. En este estudio se concluyó que tanto la creatinina como la urea son útiles para un diagnóstico fiable de la RPM, además de pruebas rápidas y sencillas. El punto de corte utilizado para una S, E, VPP y VPN del 100% han sido 0,6 mg/dl para la creatinina y 12 mg/dl para la urea.

Aunque se reclutaron 93 mujeres con edades gestacionales entre 14 y 41 semanas para el estudio, diez fueron excluidas porque presentaban abundante sangrado, dinámica regular intensa y/o cualquier otra complicación prenatal.

La medición de la creatinina y de la urea se realiza mediante en la inyección de 5 ml de SSF en el fondo de saco posterior de la vagina seguido de la extracción de 3 ml del mismo fluido, con la misma jeringa y enviándolo seguidamente al laboratorio.

Como vemos, el diagnóstico de la RPM se hace +/- a término. Los niveles de la creatinina y urea van aumentando de forma gradual desde la semana 20 hasta la 32 y más rápidamente de ahí en adelante, que será cuando más fiables son estas pruebas.

Aunque este estudio no lo ha evaluado, sugiere que además de para el diagnóstico de la RPM, la medición de estas sustancias permitiría una evaluación de la maduración y del funcionamiento renal. Los valores de la creatinina en el líquido amniótico que mejor representan la maduración fetal son entre 1,5-2,0 mg/dl, y un valor igual o superior a 1,75 mg/dl se correlacionaría con edad gestacional de 37 semanas.

MANEJO DE LA RPM

- **En gestaciones de más de 34 semanas,** la finalización de la gestación ha demostrado mejores resultados que el tratamiento conservador. En estas semanas de gestación, como luego veremos, los corticoides ya no tienen indicación. El riesgo de morbilidad severa es bajo cuando el parto tiene lugar poco tiempo después de la rotura de la bolsa. Con un Bishop favorable (≥ 6) hay dos opciones: se puede esperar 12-24 horas para ver si la mujer se pone espontáneamente de parto y en caso contrario, se induciría. Otros autores abogan por inducir el parto directamente si el Bishop es favorable. Con un cuello aún muy desfavorable, se prefiere una conducta expectante, de entre 24-72 horas y con una vigilancia adecuada. Hay que hacer profilaxis de SGB.
- Sin embargo, la RPM **entre la 26 y la 32 semana** suele ser de más difícil manejo:

En ausencia de tratamiento, el parto tiene lugar alrededor de la semana de haberse producido la RPM. Cuanto menor sea la edad gestacional, el periodo de latencia está alargado.

La infección intraamniótica clínicamente evidente aparece hasta en 13-60% de los casos de RPM pretérmino y la infección en el postparto hasta en el 2-13%. La incidencia de infección está aumentada cuanto menor sea la edad gestacional y aumenta con los tactos vaginales.

Los factores de riesgo de la **infección intraamniótica**, aparte de la RPM son: nuliparidad, líquido amniótico meconial, monitorización fetal interna, presencia de patógenos en el tracto genital (SGB, vaginosis bacteriana...) y mayor duración del trabajo de parto.

El cultivo del líquido en embarazos complicados con IIA ha revelado múltiples microorganismos de la flora vaginal. Dos tercios de las mujeres con IIA tienen al menos dos bacterias diferentes identificadas en el cultivo.

El diagnóstico de la IIA está típicamente basado en la presencia de fiebre materna mayor de 38 °C y al menos dos de los siguientes signos:

- Leucocitosis materna mayor de 15.000
- Taquicardia materna
- Taquicardia fetal
- Irritabilidad uterina
- Mal olor de las membranas corioamnióticas

Infección subclínica: a veces la infección de las membranas corioamnióticas permanece “oculta” ya que la madre no presenta ninguno de los signos comentados más arriba que sirven para su diagnóstico. Sin embargo, es importante diagnosticarlo porque en caso de que hubiera una infección, aunque subclínica, sería indicación de terminar la gestación. La amniocentesis con obtención de líquido para su posterior análisis es el mejor método para diagnosticarlo. Este procedimiento se utiliza además de en estos casos, en mujeres con trabajo de parto refractario para determinar si hay que continuar o no con el tratamiento tocolítico. En el líquido amniótico obtenido se puede determinar:

- Recuento de leucocitos: en condiciones normales el LA debe ser estéril, no debe haber leucocitos. Se considera positivo un valor >50 leucocitos/mm
- Glucosa: unos valores de glucosa inferiores a 14mg/dl tienen una sensibilidad del 87% para detectar un cultivo positivo del LA. La especificidad con este valor de glucosa sería del 91,7%.
- Tinción de Gram: una tinción positiva es diagnóstica. Si es negativa, no excluye una infección intraamniótica. Tiene una sensibilidad del 36-80% y una especificidad del 80-97%. No identifica el micoplasma.
- Cultivo de líquido amniótico: es de poca utilidad dado que los resultados tardan en llegar aproximadamente 48 horas.
- Actividad de la esterasa leucocitaria: se realiza con un reactivo. Un resultado anormal sería una o más marcas.

Pero, además de la infección intraamniótica, en estas semanas de gestación existen otros riesgos que conviene tener en cuenta:

1. La frecuencia de malpresentación fetal está aumentada en estas semanas de gestación.
2. El DPPNI afecta al 4-12% de los casos, mientras que en los embarazos a término tiene una incidencia del 0,4-1,3%
3. El riesgo de prolusión de cordón tiene una incidencia del 1,9%, por lo que hay que tenerlo en consideración.
4. La incidencia de muerte fetal en estos casos es de alrededor del 9,8%, y está inversamente relacionado con las semanas de gestación. Un volumen de LA residual parece ser un factor protector. En un estudio un BMLA $<$ de 2 cm se asociaba con muerte fetal intrauterina del 100%.
5. La mortalidad neonatal es de aproximadamente 37% y es debido sobre todo al corto periodo de latencia que conlleva un parto pretérmino con sus consecuencias: SDR, HIV, NEC, DAP, hiperbilirrubinemia, hipoglucemias, inestabilidad térmica, alteraciones electrolíticas, incapacidad para deglutir...
6. En cuanto a la madre, la endometritis postparto ocurre hasta en el 40% de los casos. La sepsis materna postparto es mucho menos frecuente, pero también es una complicación a tener en cuenta.

Por ello, en caso de RPM< 32semanas, el parto se debe evitar y hay que hacer una doble terapia: antibiótica y corticoterapia.

Se administran **ANTIBIÓTICOS** tanto para prevenir como tratar las comentadas infecciones maternofetales y también porque se ha visto que alargan el periodo de latencia. Existen diferentes regímenes de tratamiento antibiótico de la RPM que pueden ser útiles:

- 1) Ampicilina 2 g/6 horas + eritromicina 250 mg/6 horas i.v. Después 5 días con amoxicilina y eritromicina 250 mg/horas v.o.
- 2) Eritromicina 250 mg/6 horas v.o. durante 10 días.
- 3) Eritromicina 250 mg /6 horas i.v. durante 24 horas, seguido de eritromicina 500 mg/6 horas v.o. hasta una semana.
- 4) Ampicilina 2 g iniciales. Después 1 g/4 horas, durante 3 días y seguir con 1 g/8 horas de amoxi-clavulánico. Duración de 5-10 días.
- 5) Ampicilina 1 g/6 horas i.v. durante 24 horas, seguido de amoxicilina 500 mg/8 horas v.o. hasta una semana.

Parece que la eritromicina disminuye la necesidad de surfactante del neonato, así como los requerimientos de oxígeno a los 28 días del nacimiento. Además, algunos estudios han demostrado la disminución de anomalías estructurales cerebrales en fetos tratados con este antibiótico y la disminución de hemocultivos positivos en estos casos.

Conjuntamente con los antibióticos también han de administrarse **CORTICOIDES** a los fetos con RPM pretérmino. Liggins y Howie demostraron que los corticoides antenatales administrados a las mujeres con riesgo de parto prematuro disminuía la incidencia de SDR y la mortalidad en los neonatos. La eficacia de la corticoterapia ha sido confirmada en numerosos ECA realizados posteriormente. La reducción en la severidad y la incidencia e SDR conlleva una disminución en los requerimientos de surfactante, menores concentraciones de oxígeno suplementario y la disminución de la necesidad de la ventilación asistida. Además, los neonatos tratados con corticoides tienen una mayor estabilidad hemodinámica y menor incidencia de HIV.

Mecanismo de acción: los corticoides mejoran el funcionamiento de los pulmones del neonato a través de dos mecanismos: ayudan a la maduración de la anatomía de los pulmones e inducen la formación de enzimas necesarias para la maduración bioquímica del pulmón.

- Efectos en la arquitectura: el desarrollo morfológico de los neumocitos tipo I y II está acelerado con la corticoterapia. Esto histológicamente se observa de la siguiente forma: producen células epiteliales más globulosas, adelgazan los septos alveolares y estimulan la diferenciación celular. Todos estos cambios conllevan un aumento del volumen de los pulmones y un aumento también de su fuerza de resistencia.
- Efectos bioquímicos: los corticoides antenatales regulan los enzimas de los neumocitos tipo II que estimulan la síntesis de fosfolípidos y la consiguiente liberación

de surfactante. La cadena de acción sería la siguiente: el glucocorticoide libre circulante del plasma entra en los neumocitos tipo II donde se une a su receptor específico. Ambos (GC+R) se unen a los elementos responsables correspondientes presentes en el genoma del núcleo de esta célula. Se transcriben ciertos genes responsables de la producción de enzimas proteícas. Estos enzimas estimulan la síntesis de fosfolípidos.

Se ha visto que el máximo beneficio de la corticoterapia se consigue entre las 48 horas y los 7 días tras haberlos administrado. (incidencia de SDR 3,6% en el grupo tratado vs 33,3% en el grupo control) y cuando el fármaco es dado entre las semanas 26 y 32 de gestación (incidencia de SDR 11,8% vs 69,6%) Varios meta-análisis han demostrado la falta de beneficio significativo después de haber transcurrido una semana desde la administración de los corticoides.

Farmacología: aunque el Royal Collage únicamente recomienda la administración de betametasona como corticoterapia antenatal, tanto la NIH como la ACOG dicen que hay suficiente evidencia como para recomendar además de la betametasona, la dexametasona, sobre todo en caso de que falte la primera.

Posología: la betametasona se administra en dos dosis de 12 mg separadas por 24 horas de forma intramuscular. La dexametasona sin embargo se administra en cuatro dosis de 6mg separadas por 12 horas, también de forma intramuscular (la forma oral de este último corticoide, aunque más cómodo tiene peores resultados en cuanto a que está aumentado el riesgo de HIV y de sepsis neonatal en comparación con el intramuscular).

Dosis más altas (24mg de betametasona diarios) o más frecuentes no han demostrado mejorar los resultados neonatales y además pueden verse aumentados los efectos adversos. Ningún ECA ha comparado estos dos fármacos directamente entre sí. Sin embargo, cuando cada uno de ellos ha sido comparado con placebo, se ha visto que la betametasona está asociada con una mayor disminución del riesgo de efectos adversos que la dexametasona. En particular, la betametasona se asocia a una mayor disminución de muerte neonatal.

BETAMETASONA: un mililitro de betametasona contiene 3 mg de B sodio-fosfato y otros 3 mg de B acetato. El sodio-fosfato es un éster soluble que se absorbe rápidamente y es farmacológicamente activo en muy poco tiempo, mientras que el acetato es muy poco soluble y por ello proporciona una actividad corticoide a más largo plazo.

DEXAMETASONA: sólo está disponible en forma de sodio-fosfato, por lo que sólo tiene la duración de corto plazo, por eso su posología.

Semanas de gestación: en general los corticoides no están recomendados antes de las 24 semanas de gestación, ni tampoco después de las 34 semanas: hay poca evidencia que sostenga que el uso de corticoides antes de las 24 semanas tenga algún efecto ya que sólo hay unos pocos alveolos primitivos en esta edad gestacional.

1. Entre las semanas 24 y 28 de gestación existe una reducción en la severidad del SDR, incidencia de HIV y mortalidad, pero no está reducida de forma significativa la incidencia de SDR.

2. Entre las semanas 29 y 34 de gestación, los corticoides administrados de forma profiláctica reducen la incidencia de SDR así como la mortalidad global de los RN
3. A partir de las 34 semanas de gestación no existe una mejoría significativa de los resultados neonatales con la administración de corticoides ya que el riesgo de SDR, HIV y la mortalidad neonatal en estas edades es ya muy pequeña. Más aún, se sospecha que existe un riesgo aumentado de malformaciones del SNC, porque es un periodo de gran actividad mitótica en el cerebro. Esto no ha sido confirmado todavía, por lo que aún hoy, si tras amniocentesis se objetiva inmadurez pulmonar a partir de las 34 semanas de gestación, se considera que habría que administrar corticoides.

Seguridad: un ciclo de corticoterapia NO ha sido asociado con resultados neonatales adversos como reducción del volumen pulmonar, afecciones neurológicas, crecimiento disminuido, sepsis neonatal o supresión adrenal clínica. Lo que sí se ha visto que pueden provocar ha sido una alteración transitoria de la FCF, más exactamente una disminución de la variabilidad entre los días dos y tres post-administración de los corticoides. Los MFA también pueden verse disminuidos en este periodo de tiempo, lo que puede dar lugar a perfiles biofísicos de puntuación más baja o TNS no reactivos.

La dosis de recuerdo a la semana de haber administrado por primera vez el corticoide ha sido también un tema muy discutido. En el año 2000 se llegó a un consenso sobre este tema y se concluyó que las mujeres no debían recibir dosis de recuerdo fuera de ECA. En vista de los potenciales efectos adversos de los corticoides, cuando se dan dosis de repetición se aconseja que sólo se plantee su empleo cuando ha pasado más de una semana desde la primera dosis de corticoide, la edad gestacional es inferior a las 28 semanas y el riesgo de parto pretérmino sigue siendo alto (contracciones y test de fibronectina positivo, modificación cervical progresiva etc.) Y es que se ha visto que las dosis de repetición aumentan el riesgo no sólo de daño en el desarrollo pulmonar sino también en el aumento de resistencia insulínica, crecimiento corporal, desarrollo neurológico, alteración del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal... En el caso de RPM, las dosis de repetición disminuyen el tiempo de latencia y aumentan progresivamente el riesgo de corioamnionitis.

El uso de **TOCOLÍTICOS** en estas semanas de gestación, está en discusión; algunos autores sólo los administran para que haya tiempo para la admnistración de corticoides. Cualquier signo que sugiera RPBF (prolapso de cordón, DPPNI, corioamnionitis, un trabajo de parto que no se frena con tocolíticos...) o infección materna, es indicación para terminar y por lo tanto ceder la administración de estos fármacos.

- **RPM entre 32-34 semanas:** en este periodo se administran también antibióticos para prevenir y tratar posibles infecciones. Lo que difiere del grupo anterior, es el uso de corticoides en estas semanas gestación; su uso es controvertido. Algunos autores encuentran un mayor riesgo de corioamnionitis en fetos a los que se admnistran corticoides en estas semanas, por lo que desaconsejan su uso. Sin embargo, la mayoría de los autores los administran si se objetivan inmadurez pulmonar y/o no signos de corioamnionitis.

PRUEBAS DE CONFIRMACIÓN DE MADUREZ PULMONAR

Debemos diferenciar la madurez anatómica pulmonar (desarrollo de estructuras alveolares) y la madurez bioquímica (síntesis y secreción del surfactante).

El pulmón debe alcanzar la fase de desarrollo adecuada en sus alvéolos y que la membrana intersticial tenga el grosor necesario. Al mismo tiempo que ocurre el desarrollo anatómico se produce la diferenciación funcional y entre las semanas 32-34, los alvéolos se recubren de células epiteliales denominadas neumocitos tipo I y II. Estos últimos serán los encargados de secretar el surfactante pulmonar.

La madurez bioquímica pulmonar está relacionada con la presencia de cantidad suficiente de dicho surfactante alveolar, que es la sustancia que confiere al pulmón la capacidad tensioactiva para que el alvéolo se distienda y permita el intercambio gaseoso. El surfactante pulmonar es un antiedematoso de naturaleza lipoproteica (80% de fosfolípidos). Sus componentes principales son el dipalmitoil-fosfatidilcolina (lecitina), el fosfatidilinositol (PI) y el fosfatidilglicerol (PG). Se sintetiza como hemos dicho en los neumocitos tipo II, donde se acumula en los llamados cuerpos laminares (gránulos eosinófilos del citoplasma celular) y se secreta a la luz alveolar formando una capa monomolecular que tapiza el alvéolo.

Existen dos tipos de test para medir la madurez pulmonar: test bioquímicos (miden la concentración de los componentes del surfactante) y test biofísicos que evalúan los efectos tensioactivos de estos fosfolípidos.

Test bioquímicos

- Índice lecitina/esfingomielina: las concentraciones de lecitina y de esfingomielina en el LA son parecidas hasta la semana 32-33 del embarazo, cuando la concentración de lecitina empieza a incrementarse significativamente mientras que el de la esfingomielina permanece constante. La determinación del ratio L/E se realiza por cromatografía. Es una técnica DIFÍCIL de realizar así como para interpretar. La presencia de sangre y meconio interfieren además en la interpretación de su medida. En general, se considera que existe madurez cuando el índice $L/E > 2$ ($> 2,5$ según la SEGO). En algunas circunstancias, como en diabetes e isoinmunización, se requiere un mayor índice para confirmar esta madurez.
- Niveles de fosfatidilglicerol: su síntesis se produce más tarde que el de la L y la E, generalmente hacia las 35-36 semanas de gestación. Por eso, se considera que cuando comienza su síntesis ha terminado ya el proceso fisiológico de maduración bioquímica del pulmón. Su determinación generalmente NO se ve afectada por la presencia de sangre o meconio u otros contaminantes. Su medición se realiza al igual que el índice L/E por cromatografía y puede ser llevada a cabo con el mismo LA extraído para ello. El resultado de su medición puede darse como parámetro cualitativo (presencia o ausencia) o también en parámetros cuantitativos (un valor de $PG > 0$ igual a 0,3 se asocia con mínimo riesgo de SDR).
- Inmunofluorescencia TDx FLM-II: este test determina la relación surfactante/álbumina, por lo tanto es una medición directa de los niveles de surfactante en líquido.

amniótico. La medición se realiza con un analizador automático (TDx FLM-II) mediante inmunofluorescencia. Se considera que existe madurez pulmonar fetal cuando hay ≥ 55 mg de surfactante por gramo de albúmina. Este test conserva el mismo umbral (55 mg) para establecer madurez pulmonar fetal en hijos de madres diabéticas. Los valores entre 35-55 se consideran "boderline" y niveles más bajos de 35 como probable inmadurez pulmonar. En este caso también la sangre y el meconio interfieren en la interpretación, aunque el grado y la dirección de esta interferencia no han sido definidos del todo. Una desventaja de este test es la gran escala de cuantificación que presenta. Existen dudas sobre si la edad gestacional debería tenerse en cuenta a la hora de la interpretación, en cuanto que se requerirían umbrales del índice S/A más altos en edades gestacionales más precoces.

Test biofísicos

- Recuento de cuerpos laminares: este test es también una medición directa del surfactante producido por los neumocitos tipol. Se miden tanto la cantidad como el tamaño de estos cuerpos cargados de surfactante que se encuentran flotando en el LA. Es un método igual de preciso que el TDxFML-II; es un método sencillo y barato ya que se emplean los canales de medición de las plaquetas. El único problema es determinar el punto de corte que supone la madurez pulmonar y depende del procesado de la muestra en cada laboratorio. Según el uptodate valores por debajo de 15.000 cuerpos/ml sugieren inmadurez pulmonar y valores por encima de 50.000 indican madurez (según la SEGO, inmadurez si <8.000 y madurez si >32.000). Aparte de la medición directa de los cuerpos, también se puede medir la densidad óptica del LA y correlacionarlo con el número de cuerpos laminares. Esta prueba se basa en que existe una mayor opacidad según aumente el número de cuerpos en LA. Una densidad igual o mayor a 0,15 se correlacionaría con madurez pulmonar.
- FSI (foam stability index): es un rápido predictor de madurez pulmonar basado en la habilidad del surfactante para formar burbujas estables en presencia de etanol. Se añade este alcohol a las muestras de LA para eliminar la acción de otros contaminantes que también tuvieran la capacidad de producir estas burbujas. El problema de esta prueba es un VPN muy bajo y que la presencia de sangre y meconio interfieren en los resultados.

En general, todas estas pruebas predicen mejor la madurez pulmonar que la inmadurez, es decir su VPP es alto, pero el VPN no lo es tanto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hasan Kafali. Vaginal fluid urea and creatinine in diagnosis of premature rupture of membranes. *Arch Gynec Obstet* 2007, 275:157-160.
2. Larry M. Amnisure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *Am. Journal Perinatology*, Volume 22, number 6, 2005.
3. Li HY. Vaginal fluid creatinine, human chorionic gonadotropin and alpha fetoprotein levels for detection of premature rupture of membranes. *Clin, Perinatology* 31:765.
4. Vaginal fluid creatinine in premature rupture of membranes. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 85:270-271.
5. Preterm premature rupture of membranes. *UptoDate*.
6. IIA, *UptoDate*.
7. Fetal membranes: anatomy and biochemistry. *UptoDate*.
8. Assessment of fetal lung maturity. *UptoDate*.
9. Diagnosis of premature rupture of membranes by the identification of alpha-fetoprotein in vaginal secretions. *Acta Obstet Gynecol Scand*.
10. Comparative study of three vaginal markers of the premature rupture of membranes. Insulin like growth factor binding protein 1, diamine-oxidase, pH. *Acta Obstet Gynecol Scand*.
11. Antenatal use of corticosteroids in women at risk for preterm delivery. *UptoDate*.
12. Aceleración Farmacológica de la madurez pulmonar fetal. *SEGO*.
13. Rotura prematura de membranas. *SEGO*.

EMBARAZO ECTÓPICO

Larraitz Ibáñez y Miren Arrue

El embarazo ectópico (EE) ocurre cuando el blastocisto en desarrollo se implanta fuera del endometrio de la cavidad uterina. La localización más común es la trompa de Falopio, donde se producen el 98% de los EE.

El abordaje de estos embarazos ha cambiado de manera considerable en los últimos años hacia un manejo más conservador que busca salvar la trompa, preferible a la salpingiectomía. Aun así es importante recordar que la hemorragia secundaria a EE es todavía la causa más frecuente de muerte materna relacionada al embarazo en el primer trimestre y que supone el 9% de todas las muertes relacionadas con el embarazo en EEUU.

EPIDEMILOGÍA

La prevalencia de EE entre mujeres que acuden a urgencias presentando metrorragia del primer trimestre +/- dolor abdominal es del 6-16%. La incidencia global del EE entre 1970-1992 se ha multiplicado por seis, estabilizándose en 20 casos por cada 1.000 embarazos. Este incremento se debe al diagnóstico más precoz y preciso de embarazo, al aumento de EIP y al uso de TRA.

FACTORES DE RIESGO

La causa más importante para el EE es la *disrupción de la anatomía tubárica*, ya sea por infecciones, cirugía, anomalías congénitas o tumores. La alteración anatómica puede acompañarse de alteración funcional, debido a la disfunción de la actividad de los cilios de la luz del tubo. Estas alteraciones anatómicas se asocian como vemos en la siguiente tabla con un riesgo elevado de EE.

	FACTORES DE RIESGO	O.R.
RIESGO ELEVADO	E.E previo (s.t. si tratamiento. Conservador)	9,3-47
	Cirugía tubárica previa	6-11,5
	Ligadura trompas	3-139
	Patología tubárica	3,5-25
	Exposición a DIE	2,4-13
	Uso de DIU(s.t. los que contienen progesterona)	1,1-45
RIESGO MODERADO	Infertilidad	1,1-28
	Cervicitis previa (gonorrea/clamidia)	2,8-3,7
	H ^a de EIP	2,1-3
	Promiscuidad	1,4-4,8
	Tabaco	2,3-3,9
RIESGO BAJO	Cirugía pélvica previa	0,9-3,8
	Duchas vaginales	1,1-3,1
	Relaciones sexuales tempranas	1,1-2,5

- No hay asociación clara entre EE y uso de anticonceptivos orales, interrupciones legales de embarazo, abortos o cesáreas previas.

PATOGENIA

Como hemos comentado antes, más del 95% de los EE son tubáricos.

En una serie de 1.800 casos tratados quirúrgicamente se vio la siguiente distribución: 70% eran ampulares, 12% ístmicos, 11% en fimbrias, 3,2% ováricos, 2,4% intersticiales y 1,3% abdominales.

Independientemente de la localización, el endometrio actúa respondiendo a las hormonas del embarazo y por lo tanto encontraremos una reacción decidual (42%), endometrio se-cretor (22%) y endometrio proliferativo (12%).

La patología tubárica, en especial la salpingitis crónica, es un hallazgo común (hasta en el 90%) en los EE, siendo ésta 6 veces más frecuente en trompas con EE que en normales.

La Salpingitis Istmica Nodosa (SIN), consistente en la aparición de nódulos bilaterales en la porción ístmica de la trompa. Histológicamente se corresponde con la inserción de la mucosa tubárica en el miosalpínx provocando la hipertrofia del tejido muscular subyacente. Es una entidad cuya etiología se desconoce, pero que se observa en el 10% de los EE. Ésta viene a ser al final otra alteración de la anatomía de la trompa que como hemos visto es el principal factor de riesgo de EE.

Además, diferentes factores de crecimiento, prostaglandinas, lecitina... han sido identificados como posibles causantes de una implantación prematura.

Anomalías cromosómicas y anatómicas han sido detectadas en E tubáricos, pero la tasa de éstas no es diferente a las observadas en gestaciones intrauterinas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La clínica se presenta típicamente a las 6-8 semanas de la fecha de la última regla, aunque también puede ocurrir más tarde, especialmente en el embarazo intersticial/cornual. La triada compuesta por *dolor abdominal, amenorrea y metrorragia* son los síntomas clásicos del EE, aunque hay que tener en cuenta que coinciden con los de la amenaza de aborto, patología ésta mucho más frecuente.

Otros síntomas pueden ser las molestias típicas del embarazo (nauseas, hipersensibilidad mamaria...), dolor de espalda (causado por irritación diafragmática secundaria al sangrado) y hasta shock en caso de ruptura. Por ello, tenemos que sospechar un EE en cualquier mujer en edad reproductiva que presente estos síntomas y que además presente los factores de riesgo antes mencionados.

Aun así, más del 50% de las mujeres se mantienen asintomáticas antes de la ruptura tubárica y no tienen factores de riesgo identificables.

Los factores que aumentan el riesgo de ruptura son:

- Historia de no haber usado método anticonceptivo alguno.
- Antecedentes de afectación tubárica e infertilidad.
- Inducción de la ovulación.
- Niveles de Beta-HCG mayores de 10.000 IU/L.

La tasa de ruptura tubárica en estas series es del 18% y dicho acontecimiento no afecta a la tasa de gestación intrauterina posterior.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La metrorragia del primer trimestre es un hallazgo común, inespecífico que ocurre en aproximadamente un 15-20% de las mujeres que tendrán un embarazo de evolución normal.

Los síntomas del EE pueden ser difíciles de distinguir de otras complicaciones precoces del embarazo, como la amenaza de aborto o la rotura de cuerpo lúteo. También pueden dar clínica similar la ITU, cálculos, diverticulitis, apendicitis, torsión ovárica, endometriosis, EIP... Y aunque generalmente son excluidas con la presencia de un test positivo de embarazo, hay que considerar la posibilidad de una gestación concurrente.

DIAGNÓSTICO

La ecografía vaginal es la primera prueba complementaria a realizar en mujeres con test de embarazo positivo y con metrorragia de primer trimestre y/o dolor pélvico. Si con ésto aún

no tenemos el diagnóstico, la asociación de los **hallazgos ecográficos** junto con determinaciones seriadas de **Beta-HCG** facilita el diagnóstico precoz del EE, con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 95%.

Diagnóstico ecográfico de embarazo intrauterino

El embarazo intrauterino precoz se identifica ecográficamente por:

- La presencia de un saco gestacional verdadero (a partir de 4,5-5^a semanas)
- Saco con doble anillo ecogénico (a partir de 5,5-6^a semana)
- Vesícula vitelina (a partir de las semanas 5-6 y hasta la 10).
- La actividad cardíaca fetal se detecta a partir de las 5,5-6 semanas.

El EE provoca típicamente acumulación en cavidad uterina de sangrado endometrial que puede ser confundido con un saco gestacional, llamado por este motivo pseudosaco. El hallazgo de este pseudosaco no es diagnóstico de EE ya que tiene una elevada tasa de falsos positivos. Por otro lado, un quiste endometrial también puede ser confundido con una gestación intrauterina precoz.

Diagnóstico ecográfico de embarazo ectópico

La visualización de un saco gestacional extrauterino con saco vitelino o embrión es diagnóstico de EE, pero se detecta en menos del 50% de los casos. Por ello, una ecografía negativa, es decir, aquella en la que no se visualiza gestación intra ni extrauterina, no excluye un EE.

El hallazgo ecográfico más común sugerente de EE en presencia de test gestacional positivo, es el de una masa compleja anexial asociada a cavidad uterina vacía, con un valor predictivo positivo (VPP) del 96,3 %, una S del 84,4%, una E del 98,9% y un valor predictivo negativo (VPN) para EE del 94,8%.

La sensibilidad para detectar EE puede incrementarse asociando tecnología doppler a la ecografía, ya que el flujo sanguíneo en la trompa del EE es 20-45% mayor que en la c-lateral. Sin embargo, en la práctica clínica rutinaria, la asociación de ecografía vaginal y mediciones de Beta-HCG son suficientes para el diagnóstico de EE.

HCG

La Beta-HCG pudo ser detectada a partir de los 8 días después del pico de LH en caso de embarazo. Las concentraciones de la hormona en una gestación intrauterina ascienden exponencialmente hasta el día 41 de gestación cuando se estabiliza con valores alrededor de 100.000IU/L (para entonces una gestación intrauterina debería ser detectada por ecografía). Los valores se doblan en un tiempo medio de 1,4 a 2,1 días. Estudios en embarazos intrauterinos viables informan de los siguientes cambios en la HCG:

- En el 85% de los embarazos intrauterinos viables, la concentración de beta-HCG aumenta por los menos un 66% c/48 h durante los primeros 40 días. Sólo el 15% de los embarazos viables tienen tasas de crecimiento menores a este umbral.
- El aumento mínimo registrado en una gestación intrauterina viable fue del 53% cada 48 horas.
- En EE y gestaciones intrauterinas no viables, por lo general, las concentraciones de la hormona se elevan mucho más despacio, aunque no siempre. Así, en una serie se observó que el 21% de los EE asociaron incrementos que cumplían con el mínimo de un embarazo intrauterino viable, definido como ya hemos dicho en 53% cada 48 horas.
- Un descenso en la concentración de b-HCG suele ser concordante con embarazo fallido.
- En resumen, podemos decir que el aumento mínimo en 48h para determinar una gestación viable es del 53% y que el mínimo descenso en 48h para un aborto espontáneo es del 21-35%. Aumentos o descensos más lentos sugieren EE.

Zona Discriminatoria

El valor discriminatorio de la beta-HCG se refiere al nivel de hormona con la cual una gestación intrauterina debería ser detectada por ecografía transvaginal. Este valor depende de la habilidad del ecografista, la calidad del equipo y las características del laboratorio. De todas formas, se sabe que:

- El saco gestacional puede ser detectado por ecografía en pacientes con valores a partir de 800 IU/L.
- El valor a partir del cual la mayoría de las instituciones deberían detectar un embarazo intrauterino, si existiera, está fijado en 1.500-2.000 UI/L, por lo que la ausencia de saco gestacional intrauterino con valores por encima de 2.000 es muy sugestiva de un EE.
- La ausencia de embarazo intrauterino por ecografía con valores por debajo de la zona discriminatoria son compatibles con una gestación intrauterina precoz, un EE o un embarazo no viable.

En pacientes estables con estrecho control médico, se recomienda establecer el umbral entre 2.000-3.000 IU/L. Esto significaría un menor riesgo de interferir con embarazos intrauterinos viables, pero al mismo tiempo aumentamos el riesgo de retrasar el diagnóstico de EE (disminuye la sensibilidad de la prueba aumentando la especificidad).

Beta-HCG >1500-2000IU/L

Un embarazo extrauterino es casi definitivo cuando valores de Beta por encima del umbral discriminatorio se asocian a ausencia de gestación intrauterina ecográfica y masa anexial inespecífica pero sospechosa. Estos mismos valores de B-HCG sin objetivarse gestación ni intra ni extrauterina pueden deberse a un embarazo múltiple, ya que no existe un umbral discriminatorio aprobado para este. En este caso, repetiríamos el examen ecográfico

y las concentraciones hormonales en 2 días. El diagnóstico de EE es definitivo si a partir de estos valores, la Beta sigue subiendo o sus valores se mantienen en el tiempo y seguimos sin objetivar gestación intrauterina. Descensos en la concentración de Beta suelen corresponder a un fracaso en el embarazo (aborto intrauterino o tubárico, resolución espontánea de un EE...). Este descenso es más lento en un EE que en un aborto completo. Hay que monitorizar los valores de Beta-HCG semanalmente hasta que los valores se negativicen (<5 UI/L).

Beta-HCG <1500-2000IU/L

Valores por debajo del umbral junto con imagen ecográfica negativa nos obligan a repetir las dos pruebas en 3 días para hacer un seguimiento de los valores de la Beta-HCG. En un embarazo viable intrauterino (y también en algunos EE) los valores se doblan cada 1,5-2 días hasta las semanas 6-7 de gestación. La determinación c/72 horas resulta más práctica que la de 48h a la hora de evitar clasificar erróneamente embarazos intrauterinos con crecimiento más lento. Si los valores no se doblan en 72h, y la ECO sigue sin mostrar una gestación intrauterina, podremos asegurar que no existe embarazo intrauterino normal, siendo este no viable, ya sea como EE o como gestación intrauterina en proceso de aborto. Si se objetiva masa anexial, comenzaremos con Tratamiento para EE. Si no se visuliza, algunos estudios abogan por un legrado diagnóstico para evitar el tratamiento médico en abortos intrauterinos.

Otros métodos diagnósticos descritos:

Progesterona:

Los niveles de progesterona en sangre son mayores en el embarazo intrauterino que en el ectópico. La concentración de esta hormona en niveles mayores a 25 ng/ml está normalmente correlacionado con embarazo intrauterino. Sin embargo, concentraciones menores de 5ng/ml significan casi siempre un embarazo inviable. La medición de esta hormona no se realiza de rutina en el diagnóstico del EE.

Legrado:

El tejido trofoblástico obtenido mediante legrado uterino nos permite distinguir entre E. intrauterino y EE. Su uso, sin embargo, está limitado por la interrupción del posible embarazo intrauterino. Además, puede darnos falsos negativos ya que en un 20% de los legrados realizados en abortos electivos no se detectan vellosidades coriónicas en los restos enviados a Anatomía Patológica.

Screening en mujeres asintomáticas

Este screening reduce la frecuencia de roturas tubáricas, pero aporta 2 diagnósticos falsos positivos por cada rotura evitada. Solo parece aportar una relación coste-efectividad aceptable en poblaciones con alta prevalencia de EE. Así, en mujeres con riesgo elevado para EE y en aquellas embarazadas tras FIV, algunos autores recomiendan screening desde el primer test positivo para embarazo.

TRATAMIENTO

Tratamiento con MTX

El tratamiento médico del EE ha supuesto, desde su introducción en 1982, uno de los mayores avances en el manejo de este trastorno, reemplazando en la mayoría de los casos al tratamiento quirúrgico. La tasa de éxito en mujeres seleccionadas es del 85-94%.

Candidatas al tratamiento médico son las que cumplen con estos criterios:

- Estabilidad hemodinámica
- Buena disposición para cumplir con los controles post-tratamiento
- Concentraciones de Beta <5.000UI/L (pre-tratamiento)
- Tamaño tubárico <3,5cm y no actividad cardíaca fetal en examen ecográfico.

Contraindicaciones relativas:

- Los valores elevados en la Beta-HCG son el factor más importante asociado al fracaso del tratamiento médico. Las mujeres con concentraciones mayores de 5.000 IU/L suelen requerir más de una dosis de MTX o experimentan más fracasos en el tratamiento. Estas pacientes deberían mejor manejarse con cirugía laparoscópica conservadora.
- En una serie de 350 mujeres tratadas con una sola dosis de MTX, la concentración media de HCG fue significativamente más baja en aquellas con tratamiento exitoso (4.019 IU/L) que en las que el tratamiento fracasó (13.420 IU/L). En otra serie, la tasa de fracaso fue del 65% en mujeres con concentraciones >4.000 IU/L y del 7,5% en las de <4.000 IU/L.
- Tamaño >3,5 cm del EE: es a menudo considerado un criterio de exclusión en los protocolos de tratamiento médico. Los datos que apoyan este umbral en el tamaño del EE están limitados a unos pocos estudios de pequeño tamaño y no han sido consistentes.
- Actividad cardíaca fetal: aunque es una de las contraindicaciones relativas, en una serie de 40 EE con doptone +, 35 fueron tratadas con éxito.

Contraindicaciones absolutas:

Mujeres que deben ser tratadas quirúrgicamente son las hemodinámicamente inestables, las que no vayan a cumplir con una monitorización post-terapéutica adecuada y aquellas que no cuentan con acceso adecuado a un centro médico en caso de emergencia.

Otras contraindicaciones específicas son la lactancia materna, inmunodeficiencias, enfermedad activa pulmonar, úlcera péptica, historia de sensibilidad al MTX, alcoholismo, enfermedades hepáticas, renales o hematológicas significativas. En mujeres con insuficiencia renal una sola dosis de MTX puede llevar a la muerte o provocar complicaciones severas, incluyendo supresión de la médula ósea, distrés respiratorio agudo e isquemia intestinal. El aclaramiento renal normal no se recupera con hemodiálisis.

Dosis única de mtx frente a multidosis

Son los dos protocolos de tratamiento más utilizados con una tasa de resolución del EE de alrededor del 90% para los dos y con tasa similar de efectos secundarios. Estos valores están fuertemente influidos por la selección de pacientes para cada régimen. El éxito en el tratamiento está estrechamente relacionado con los niveles de HCG pre-tratamiento: con un 92% de éxitos en concentraciones de HCG <5.000 IU/L y 98% con <1.000 IU/L. En una revisión sistemática, las pacientes tratadas con dosis única tenían una media de HCG significativamente más baja que las tratadas con multidosis (2.778 IU/L frente a 5.023 IU/L).

Además, cuando se consideraban factores como la concentración de HCG y el doptone + en el análisis, las mujeres tratadas con dosis única de MTX registraban tasas más elevadas de fracaso con un OR 4,74 (CI 95 % 1,77-12,62). Esto sugiere que los beneficios de la dosis única se refieren a un selecto grupo de mujeres con concentraciones bajas de HCG y no evidencia de latido cardíaco en el embrión. Sin embargo, no existen estudios que demuestren un éxito mayor con el tratamiento multidosis de MTX en los casos de doptone +.

Otra revisión sistemática informa de que el tratamiento más eficaz para el EE es la salpingostomía por laparotomía, seguida de la salpingostomía por laparoscopia. Esta última y el tratamiento con múltiples dosis de MTX presentaban eficacia similar, siendo la dosis única de MTX algo menos efectiva. Sin embargo, la dosis única era la menos costosa y la que menor impacto presentaba en la calidad de vida de la paciente. Por ello, los autores recomiendan inicialmente un tratamiento con inyección única de MTX, administrando una segunda dosis si resultara necesario (aproximadamente un 20% de las pacientes requerirán más de 1 dosis de MTX). El tratamiento multidosis se considera para el EE cervical y el intersticial.

Protocolo para tratamiento con dosis única de MTX

Estudio pre-tratamiento:

- Hemograma completo.
- Grupo sanguíneo y Rh.
- Función renal y hepática (importante la creatinina).
- Rx tórax si antecedente de enfermedad pulmonar (por riesgo de neumonitis intersticial).
- B-HCG y Ecografía.

Día 0: - 50 mg/m² im MTX

- B-HCG

Día 4: - B-HCG

Día 7: - B-HCG

- Ecografía vaginal

- Si al 7º día la concentración de B-HCG ha descendido >15% con respecto al dia 4, continuaremos con controles semanales de B-HCG hasta registrar valores <5IU/L.
- Si el descenso ha sido inferior al 15% (fracaso del tratamiento), se administrará una segunda dosis de 50mg/m2 de MTX.

Protocolo para tratamiento Multidosis de MTX

Consiste en la administración diaria alterna de MTX (1mg/kg im) y Leucovorin (folinato cárlico, 0,1 mg/kg im) hasta un máximo de 4 dosis (8 días de tratamiento), hasta conseguir un descenso en la concentración de Beta-HCG de al menos un 15% en 48h. Puede repetirse una segunda tanda en una semana si los valores de HCG se mantienen o ascienden.

Inyección local de MTX (bajo control ecográfico) ha demostrado resultados similares a la salpingostomía laparoscópica, incluso con menores tasas de recurrencia del EE. Pero su poca practicidad en cuanto que depende de una intervención ecodirigida hace que no sea recomendada como tratamiento de primera línea.

Efectos secundarios, monitorización y complicaciones

Los efectos adversos del MTX son normalmente moderados y autolimitados. Los más frecuentes son la estomatitis y conjuntivitis. Otros más raros incluyen gastritis, enteritis, dermatitis, neumonitis, alopecia, elevación de enzimas hepáticas y supresión de médula ósea. Estos efectos se presentan en un 30% de las que siguen el protocolo de dosis única y un 40% en las de multidosis.

Es frecuente observar un aumento en los niveles de B-HCG en los tres días posteriores al tratamiento debido a la producción de esta por parte del sincitiotrofoblasto a pesar del cese de producción por parte del citotrofoblasto.

También es común observar aumento en el tamaño del EE en estudios ecográficos seriados que puede persistir durante semanas y suele ser debido a un hematoma más que a tejido trofoblástico persistente. No es predictivo de fallo de tratamiento.

Es común también que las pacientes presenten moderado dolor abdominal de 1-2 días de evolución a los 6-7 días de la inyección, debido al aborto tubárico o a la distensión de la trompa por el hematoma. Por otro lado, hay que tener en cuenta que el descenso de B-HCG no excluye la posibilidad de ruptura tubárica.

Se deben minimizar las exploraciones pélvicas y las relaciones sexuales a fin de evitar una ruptura traumática y el embarazo debe evitarse por lo menos hasta completar un ciclo ovulatorio después de la terapia.

TRATAMIENTO médico vs quirúrgico

Eficacia

Varios estudios randomizados han mostrado, en casos seleccionados (diámetro <3,5cm, ausencia de actividad cardíaca fetal...), efectividad similar tanto en el tratamiento médico como en el laparoscópico. Un meta-análisis ofrece tasas de éxito del 87% y 91% respecti-

vamente. Las tasas de complicaciones son del 10% para las menores y del 7% para las mayores (rotura tubárica durante el control post-tratamiento) en la terapia con MTX y del 2% para las complicaciones intraoperatorias y del 9% para las postoperatorias en la laparoscopia. Los dos tratamientos parecen también igual de efectivos a la hora de preservar la anatomía tubárica. Sin embargo, el tiempo requerido para negativizarse los niveles de la HCG es menor tras la cirugía laparoscópica, reduciendo de este modo el periodo de seguimiento post-tratamiento.

Calidad de vida

El tratamiento médico puede afectar negativamente en la calidad de vida de la mujer en cuanto al estrés que pueda suponer la subida inicial de la Beta-HCG, el dolor abdominal que sobreviene al tratamiento, el sangrado vaginal prolongado, el riesgo de rotura tubárica, el prolongado periodo de seguimiento y la frecuente necesidad de una segunda dosis de MTX.

Costes

El tratamiento médico con MTX es con frecuencia menos caro que la cirugía laparoscópica. Un estudio estimaba una media de 3000\$ de ahorro por cada EE resuelto con MTX comparado con salpingostomía o salpingectomía laparoscópica. Sin embargo, el nivel inicial de Beta-HCG juega un papel primordial en este análisis de costes ya que otro estudio confirmaba el menor coste del tratamiento con MTX, pero en mujeres con beta-HCG inicial < 1500UI/L, ya que cuando el nivel hormonal inicial superaba las 3000IU/L el tratamiento médico resultaba mas costoso que el quirúrgico.

Así, en candidatas para terapia con MTX (estables hemodinámicamente, hcg<5000 diámetro tubarico pequeño y doptone +), siendo los resultados del tratamiento médico y quirúrgico similares, la elección de la terapia debería ser guiada por las preferencias de la paciente tras un detallado repaso de los resultados, riesgos, beneficios y seguimiento de los dos abordajes.

Aunque una concentración alta de Beta-HCG, un tamaño tubárico grande y una actividad cardíaca fetal se asocian a mejores resultados con tratamiento quirúrgico, el tratamiento médico puede ser también exitoso y puede ser una opción de tratamiento en pacientes estables, cumplidoras con el seguimiento post-tratamiento que valoran mas los beneficios de un abordaje médico que los riesgos de una intervención urgente por fallo del tratamiento.

Tratamiento quirúrgico

En mujeres hemodinámicamente estables, la cirugía solo se considera en casos en los que se demuestra ecográficamente un EE o una masa anexial sugestiva, ya que sin imagen ecográfica lo más probable es que el EE ni se visualice ni se palpe en la cirugía. En estos casos, se aplicará un tratamiento conservador con MTX.

Las indicaciones específicas incluyen:

- EE roto, sobre todo en mujeres hemodinámicamente inestables.
- Contraindicaciones para el tratamiento médico.

- No cumplimiento por parte de la paciente del seguimiento post-tratamiento médico.
- Imposibilidad de acceso adecuado a un centro médico en caso de urgencia.
- Fracaso del tratamiento médico.

Las mujeres con valores de beta > 5.000UI/L, tamaño tubárico > 3,5cm o actividad cardíaca fetal podrían también acogerse al tratamiento quirúrgico debido a la mayor tasa de fracasos del tratamiento médico en estos casos.

Laparotomía vs Laparoscopia

Tres estudios prospectivos y randomizados sobre 231 mujeres hallaron tras la comparación, que la cirugía conservadora laparoscópica era superior a la laparotomía:

- La laparoscopia presenta menores pérdidas hemáticas, menores requerimientos analgésicos y un ingreso de menor duración.
- La laparoscopia supone un ahorro significativo en costes por paciente.
- La fertilidad posterior tras salpingostomía con los dos abordajes fue similar. La tasa de embarazo intrauterino post-quirúrgico fue del 61% (laparoscopia) y 53% (laparotomía). La tasa de recurrencia del EE fue del 7% (laparoscopia) y del 14% (laparotomía).
- Existe una mayor tasa de persistencia de trofoblasto tras laparoscopia que tras laparotomía.

Una revisión de la Cochrane confirma estos hallazgos y concluye que la cirugía laparoscópica es el tratamiento quirúrgico de elección.

Salpingostomía vs Salpinguectomía

La tasa de embarazo intrauterino es mayor tras salpingostomía (61-88%) que tras salpinguectomía en algunos estudios (38-66%), pero no en otros. No obstante, el riesgo de EE recurrente también es mayor (15% vs 10%).

Estos resultados están probablemente condicionados por el estado tubárico previo a la intervención más que por el procedimiento quirúrgico adoptado ya que en mujeres con trompa contralateral normal y sin historia de infertilidad, la salpinguectomía no parece disminuir la tasa de embarazos intrauterinos.

En ausencia de estudios randomizados, la salpingostomía es el tratamiento preferido para el EE en mujeres hemodinámicamente estables con deseo genésico.

La Salpinguectomía se recomienda en casos de:

- Hemorragia no controlada en el lugar de implantación
- Recurrencia del EE en la misma trompa
- Daño tubárico severo

- EE > 5 cm
- Deseos genésicos completados

Un punto importante dentro del tratamiento conservador vía salpingostomía es el de la persistencia de tejido trofoblástico debido a eliminación incompleta del EE, comunicado en el 5-20% de los casos. La tasa es mayor en cirugía laparoscópica que en laparotomías. Por lo tanto es muy importante hacer un seguimiento hasta la resolución completa del EE monitorizando los valores de la Beta-HCG. Si se registran valores estables o crecientes de ésta, hay que pensar en una persistencia del EE y tratarla. En ausencia de rotura tubárica, suele ser suficiente con una dosis de MTX. Algunos centros administran esta dosis de MTX inmediatamente tras toda salpingostomía de manera profiláctica, sobre todo en los casos en los que una resección incompleta resulta más probable (gestaciones muy precoces, tamaños <2 cm, niveles preoperatorios elevados de B-HCG).

Conducta expectante

Una revisión prospectiva de 10 estudios muestra una eficacia global en pacientes seleccionadas del 70%. Las tasas de éxito varían del 48 al 100% en función de los diferentes criterios de inclusión de cada estudio.

Se recomienda la conducta expectante en casos de sospecha de EE, en los que la ecografía no muestra hallazgos extrauterinos sugestivos y la concentración de Beta-HCG es baja (<1.000IU/L) y decreciente. En estos casos no se puede distinguir claramente entre un EE y un aborto. Estas pacientes deben ser monitorizadas muy estrechamente. Hay que recordar que se han descrito roturas tubáricas en mujeres con niveles bajos y decrecientes de B-HCG, por lo que se sugiere el seguimiento de las concentraciones de la HCG hasta que estos sean menores de 5UI/L.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beata E. Seeber and Kurt T. Barnhart. Suspected Ectopic Pregnancy. *Obst&gynecology* vol.107,NO.2 Feb 2006.
2. Barnhart K, Esposito M. Medical treatment of ectopic pregnancy. *Obst Gynecol clin North Am* 2000; 27:653.
3. Yao M, Kaplow M. A comparison of methotrexate versus laparoscopy for treatment of ectopic pregnancy. 1996, 11: 2762.
4. Togas Tulandi. Incidence, risk factors and pathology of ectopic pregnancy. *Uptodate*.
5. Elson J. Expectant management of tubal ectopic pregnancy. *Ultrasound Obst gynecol* 2004. 23:552.
6. Togas Tulandi. Clinical manifestations and diagnosis of ectopic pregnancy. *Uptodate*.
7. Togas Tulandi. Mtx therapy of ectopic pregnancy. *Uptodate*.

GEMELAR MONOCORIAL MONOAMNIÓTICO

Jone Paredes Goenaga

INTRODUCCIÓN

La gestación gemelar monoamniótica es una evento obstétrico poco frecuente y asociado a una alta tasa de complicaciones. Se deriva de un único cigoto cuya división se produce entre el octavo y duodécimo día tras la fecundación.

TIPOS DE GEMELOS

Las gestaciones gemelares se clasifican según su cigosidad y placentación.

Cigosidad

Desde el punto de vista genético los gemelos pueden ser monocigotos o dicigotos. Se les denomina monocigotos cuando los gemelos proceden de un único ovocito fecundado por un espermio y, por lo tanto, son genéticamente idénticos. Por el contrario, cuando dos ovocitos son fecundados a la vez dan lugar a gemelos dicigóticos. En este caso, la dotación genética será diferente.

Placentación

Todos los dicigóticos son bicoriales biamnióticos. Los gemelos monocigóticos, en cambio, pueden tener tres tipos de placentación en función del momento de división.

- Bicorial biamniótico: cuando la división se produce en los tres primeros días. Son aproximadamente el 28% de los monocigotos. En estos casos es posible confundir la ges-

tación con un gemelar dicigoto (la gestación bicorial biamniótica es dicigótica en el 70-75% de los casos), siendo muy difícil la diferenciación ecográfica, excepto cuando se tratan de fetos de diferente sexo.

- Monocorial biamniótico: en este caso la división se produce entre el cuarto y octavo día. Constituyen aproximadamente el 70% de los casos.
- Monocorial monoamniótico: la división se da entre el octavo y duodécimo día. Son el 1-5% de los gemelares monocigotos.
- Si la división se produce a partir del día trece da a lugar a gemelos siameses.

Se puede decir que todos los monocoriales son monocigóticos, pero que no todos los monocigóticos son monocoriales (tabla 1).

Tabla 1. Características ecográficas útiles en la valoración del número de membranas y huevos en los embarazos gemelares.

Número placenta	Membrana visible	Otros hallazgos	DCo	MCo	DA	MA	DCi	Mci	Observaciones
2	Sí/no	-	x		x		x	x	Determinar sexo, ♂+♀= DCi. Membrana está presente pero puede no ser visible
2	Sí/no	Un feto hidrópico	x		x		x	x	No TFF. Considerar otras causas de HFNI
1	Sí	-	x	x	x		x	x	Determinar sexo
1	No	Sexos distintos	x		x		x		Membrana presente, pero no visible.
1	No	Mismo sexo	x	x	x	x	x	x	La membrana puede existir, pero no ser visible.
1	No	Un feto hídrops, el otro CIR	x	x	x		x	x	Oligohidramnios en una de los sacos
1	No	Un feto hídrops, el otro CIR		x	x	x		x	TFF
1	No	Cordón umbilical intergemelar		x		x		x	
1	No	Gemelos unidos		x		x		x	
1	No	Más de 3 vasos en cordón		x		x		x	

Merz, E. Diagnóstico ecográfico en Ginecología y Obstetricia. ED.: Grass-latros

DCo: dicoriónico

MCo: monocoriónico

DA: diamniótico

MA: monoamniótico

DCi: dicigótico

Mci: monocigótico

TFF: transfusión fetofetal

HFNI: hídrops fetal no inmune

INCIDENCIA

La gestación gemelar ocurre en un 1% de los embarazos espontáneos. Los dicigotos son más frecuentes (70%) y su incidencia va en aumento como consecuencia de las técnicas de reproducción, por la estimulación de la ovulación. Las gestaciones gemelares monoamnióticas tienen una incidencia de 1/10.000 embarazos.

DIAGNÓSTICO

La ecografía transvaginal en el primer trimestre es la forma óptima para determinar el corion y amnios. El amnios se puede observar por ultrasonografía hacia la semana 7 más 3 días, porque es cuando comienza a separarse del cuerpo embrionario. El periodo entre las 9 y 10 semanas es el ideal para la visualización de la membrana de separación en el caso de que exista.

Parece ser que la visualización de una única vesícula vitelina y dos botones embrionarios es diagnóstica de monoamnionidad, aunque puede verse una única vesícula vitelina en algún caso de gestación monocorial biamniótica.

Para el diagnóstico es imprescindible la coexistencia de fetos del mismo sexo, una única masa placentaria y ausencia de la membrana de separación intergemelar. La distribución homogénea de líquido amniótico alrededor de los gemelos y los movimientos fetales libres dentro de la cavidad sugieren monoamnionidad. La presencia de torsiones o nudos entre los cordones es específica de los gemelos monoamnióticos.

Han sido descritos métodos invasivos como la inyección de contraste o burbujas de aire en las proximidades de un feto y observar su distribución con el fin de determinar el número de cavidades amnióticas. Estas técnicas deben ser consideradas únicamente si los métodos no invasivos (ecográficos) no resultan concluyentes.

COMPLICACIONES

Los gemelares monoamnióticos tienen un elevado riesgo de mortalidad fetal. Las complicaciones que pueden desarrollar incluyen las debidas a ser una gestación múltiple (parto prematuro, preeclampsia) y otras relacionadas con los gemelos monocigóticos (transfusión feto-fetal); pero la complicación más frecuente, severa y específica de este tipo de gestaciones, es la muerte fetal por compresión funicular debida a la torsión de los cordones umbilicales entre sí.

Torsión de los cordones umbilicales

La torsión de ambos cordones umbilicales entre sí (Foto 1) parece ser un fenómeno que se produce lentamente, con el potencial de tensarse y producir morbimortalidad fetal. Según Roqué y col. dicho acontecimiento es descrito en dos tercios de los monoamnióticos (88 de 133). El diagnóstico fue ecográfico en el 25% de éstos y el resto fueron documentados como hallazgos del parto.

El diagnóstico antenatal de la torsión se relaciona con una menor edad gestacional en el nacimiento. La posibilidad de una precipitación iatrogénica en la finalización de la gestación puede deberse a que dicho hallazgo ecográfico intensifique la vigilancia, detectándose patrones cardiotocográficos no tranquilizadores que impliquen la finalización de la misma. Heyborne y col. afianzan dicha afirmación al comparar el control cardiotocográfico ambulatorio con el hospitalario (2-3 registros diarios). La finalización por patrones no tranquilizadores es mayor en las ingresadas (51,2% frente a 31,8%). Por otra parte, los autores observaron un descenso significativo de la mortalidad (0% frente a 14,8%) y morbilidad (29% frente a 50%) fetal en las gestantes sometidas a control intensivo.

Los hallazgos ecográficos que sugieren compresión umbilical son la elevada velocidad en la vena umbilical, el *notch* en la arteria umbilical o la ausencia persistente de flujo tele-diastólico.



Foto 1: Torsión de cordones
Kruger, C. Fetal Neonatal Ed.

Mortalidad perinatal

La elevada mortalidad fetal es la causa de que estas gestaciones sean de elevado riesgo. En la literatura más antigua se documentan tasas del 50 % de mortalidad, pero en las últimas revisiones publicadas se manejan cifras entre el 10 y 20%. En la revisión de Roqué y col. la pérdida perinatal global es de 0,218 (100/458 fetos). De éstos, el 68% son pérdidas dobles y el 32% restante, pérdidas de uno de los fetos.

Históricamente se ha supuesto que la mortalidad fetal descendía a término por la disminución del espacio físico para la movilidad fetal. Por el contrario, Roqué y col. describen un aumento de la mortalidad conforme evoluciona la gestación. La pérdida fetal entre la semana 33 y 35 (11%) y de la 36 a la 38 (22%) es significativamente mayor que la documentada entre la 30 y 32 (6%). Parece ser que el diagnóstico prenatal de torsión de cordón actúa como factor protector, debido a que en estos embarazos se realiza un control más estricto que conlleva la finalización más temprana de la gestación.

Bajo peso al nacer

La finalización prematura de la gestación es una de las principales causas del bajo peso, pero la torsión de los cordones umbilicales también puede causarlo. El 20% de los neonatos tiene discordancia en el peso con una diferencia mayor del 20%.

Anomalías congénitas

La tasa de anomalías congénitas es mayor en las gestaciones múltiples: 2,5 % en los dicigóticos y 3,7 % en los monocigóticos. La tasa es aún mayor en los monoamnióticos, elevándose al 26 % (35/133). Los más frecuentes son los defectos del tubo neural y las anomalías de la pared abdominal y del aparato genitourinario. La reducción fetal selectiva mediante la oclusión del cordón umbilical es la solución para mejorar el resultado perinatal del feto sano.

Transfusión feto-fetal

Al contrario de lo cabía esperar, la transfusión feto-fetal (TFF) es un raro hallazgo en las gestaciones monoamnióticas y su incidencia es 5 veces menor que en los gemelos monocoriales biamnióticos. Según Umur y col. la causa parece ser una organización angioestructural diferente en ambos tipos de placenta. Las placas monoamnióticas tienen más anastomosis arterio-arteriales y menos veno-arteriales, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Además, en los gemelos monocoriales biamnióticos el hecho de tener anastomosis arterio-arteriales parece ser un factor protector ante el desarrollo de TFF: entre los gemelos que carecen de este tipo de estructura, la incidencia de TFF es más elevada que en los que la tienen. Los gemelos biamnióticos con anastomosis arterioarteriales tiene una incidencia de TFF similar a los monoamnióticos.

El diagnóstico de los casos leves no es posible en los monoamnióticos ya que no puede ser apreciada la secuencia polihidramnios/oligohidramnios. Por otra parte, la discordancia en los pesos puede deberse a complicaciones funiculares. La existencia de TFF debe ser identificada con hallazgos relacionados con el llenado de ambas vejigas, alteraciones del flujo umbilical o signos severos de TFF. Este hecho aumenta la diferencia de incidencia entre los biamnióticos y los monoamnióticos, ya que en los segundos no se puede realizar el diagnóstico de los casos leves, que son el 50% de las TFF de los biamnióticos.

MANEJO OBSTÉTRICO DURANTE LA GESTACIÓN

El manejo de la gestación monoamniótica es similar al de las gestaciones gemelares hasta alcanzar el límite de viabilidad fetal, establecido en cada hospital dependiendo de los medios que se disponga para el cuidado neonatal. En general, el límite de viabilidad se establece en las 24 semanas de embarazo. Una vez alcanzadas, no existe consenso en el modo de realizar el seguimiento ulterior.

Existen estudios observacionales (Heyborne y col., Malinowsky y col., DeFalco y col., Ezra y col.) que indican un descenso en la mortalidad fetal si se realiza control hospitalario intensivo, con registros cardiotocográficos de 2 horas 2-3 veces al día. Otros autores proponen la realización de test no estresante diario de forma ambulatoria y estudio ecográfico semanal (con estudio de hemodinámica fetal), intensificando dichos controles en caso de hallar modificaciones circulatorias derivadas de la torsión de cordón.

Los datos basados en estudios observacionales son insuficientes para establecer la pauta adecuada de monitorización y control ecográfico de los fetos.

MANEJO OBSTÉTRICO DEL PARTO

Se carece de referencias suficientes para establecer el momento idóneo en el que finalizar la gestación. Varios autores recomiendan que la semana 32 es la apropiada para indicar la finalización, ya que en estos casos, tras realizar la maduración pulmonar fetal intrauterina con corticoterapia y administrar surfactante a los neonatos, solamente el 5% desarrolla complicaciones significativas derivadas del estrés respiratorio. Otros autores evidencian que puede optarse por una finalización más tardía, evitándose así las complicaciones propias de la prematuridad.

La vía de parto indicada por la mayoría de los autores es la abdominal, para poder evitar las complicaciones derivadas de los cordones umbilicales. Pero autores como Dubecq y col. puntualizan que es posible la vía vaginal en los casos en los que se cumplan ciertas condiciones. Describen un caso en el que una gestante de 26 años, primípara, cuyo embarazo se desarrolló sin ninguna complicación, dio a luz en la semana 35 a dos niñas de 2.500 g y 2.060 g, Apgar 10/10 ambas, y pH 7,21 y 7,22. Por otra parte, se halla descrita en la literatura una contracción uterina súbita tras la expulsión del primer feto que atrapó al segundo en situación transversa, siendo necesaria la realización de una cesárea de extrema urgencia. Dado que el parto por vía vaginal puede conllevar complicaciones graves, Dubecq y col. no lo hacen extensible a todas las gestaciones monoamnióticas y puntualizan la necesidad de una evolución favorable de la gestación: peso fetal adecuado, sin alteraciones en el estudio doppler de cordón, ni evidencia de torsiones o nudos, con ambos fetos encefálica, buenas condiciones obstétricas y la infraestructura necesaria (monitorización intraparto continua, posibilidad de anestesia epidural y la asistencia al expulsivo en una zona acondicionada para poder realizar una cesárea de urgencia).

PSEUDOMONOAMNIÓTICOS: ROTURA DE LA MEMBRANA INTERGEMELAR EN LA GESTACIÓN MONOCORIAL BIAMNIÓTICA

Nasrallah y col. describen un caso de gestación monocorial biamniótica en la que en la semana 32 se visualizó correctamente la membrana de separación, pero se apreció su discontinuidad en el siguiente control realizado en la semana 36. A los pocos días, se produjo el inicio espontáneo del parto. Tras la expulsión del primer feto, fue registrada una severa deceleración del segundo, lo que propició la realización de una cesárea de urgencia y que produjo morbilidad severa en el neonato. No pudieron realizar el diagnóstico etiológico de dicha rotura. Las complicaciones intraparto derivaron de la torsión entre los cordones umbilicales.

En los casos en los que se produzca una pérdida de continuidad de la membrana de separación intergemelar, pueden desarrollarse las complicaciones funiculares descritas anteriormente, por lo que se debe valorar la gestación como si se tratara de monoamniótica, intensificando el control y modificando la vía de parto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roqué, H. Monoamniotic twin pregnancy. UpToDate. 2006.
2. Bajo Arenas, SM. Ultrasonografía obstétrica. Ed.: Marban, 2005.
3. Kurjak, A; Carrera, JM. Ecografía en medicina maternofetal. Ed.: Masson, 2000.
4. Dubecq, F. Monoamniotic twin pregnancies. Review of the literature and a case report of vaginal delivery. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 1996 Jun; 66(2):183-6.
5. Shen, O. Number of yolk sacks does not predict amnioticity in early first trimester monochorionic multiple gestations. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Vol H7 (1): 53-55.
6. Heyborne, KD. Improved perinatal survival of monoamniotic twins with intensive in-patient monitoring. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2005; 192:96.
7. Malinowski, W. Monoamniotic twin pregnancy. Multicenter study.
8. DeFalco, LM. Inpatient versus outpatient of monoamniotic twins and outcomes. J Perinatol. 2006 May;23(4):205-11. Epub 2006 Apr 4.
9. Ezra, Y. Intensive management and early delivery reduce antenatal mortality in monoamniotic twin pregnancies. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. Vol. 84(5)(pp432-35), 2005.
10. Cordero, L. Monochorionic monoamniotic twins: neonatal outcome. J Perinatol 2006;Mar26(3):170-5.
11. Kruger, C. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Edition 2004, Nov 89(6):F479.
12. Umur, A. Monoamniotic versus diamniotic monochorionic twin placentas: anastomoses and twin-twin transfusion síndrome. Am J Obstet Gyencol 2003; 189:1325.
13. Allen, VM. Management of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. BJOG. 2001 Sep;108(9):931-6.
14. Barrett, J. Management of twin pregnancies. The SOGC consensus statement. No. 91, July 2000.
15. Nasrallah, FK. Antepartum rupture of the intertwin-dividing membrane in monochorionic diamniotic twins: a case report and review of the literature. Prenatal Diagnosis. Vol. 25(9)(pp856-860), 2005.
16. Merz, E. Diagnóstico ecográfico en Ginecología y Obstetricia. ED.: Grass-Itros. 1994.

DOLOR PÉLVICO EN LA EMBARAZADA: LA DISFUNCIÓN DE LA SÍNFISIS PÚBLICA

Larraitz Ibáñez

La disfunción de la sínfisis pública se conoce desde tiempos de Hipócrates, aunque el primer documento escrito es de Snelling en 1870, que describe esta afección que se presenta de manera insidiosa durante el embarazo o brutalmente en el postparto.

Desde que se describió por primera vez la relajación patológica de las articulaciones pélvicas en el embarazo, incluyendo la de la sínfisis del pubis, ha recibido numerosos acepciones: artropatía sacroilíaca, insuficiencia pélvica, síndrome de dolor de sínfisis, relajación de la cintura pélvica, síndrome de las articulaciones pélvicas, síndrome de la relajación pélvica, disfunción de la sínfisis del pubis....

La transición entre la relajación fisiológica y patológica de la sínfisis pública está muy pobremente definida con significativo solapamiento, lo que implicaría que la disfunción de la sínfisis pública y la diástasis de la sínfisis representarían grados diferentes de la misma patología.

Se trata de una patología infravalorada y mal tratada, siendo responsable de una morbilidad significativa y que puede persistir hasta varios años después del parto.

INCIDENCIA

Aunque se reconoce como un problema frecuente, la incidencia real es desconocida.

Su incidencia en el periparto se estima entre 1/300 y 1/30.000 y su prevalencia es más elevada en los países escandinavos debido a un factor genético, donde los hijos de las madres afectas también tienen una incidencia aumentada de displasia de cadera.

La diástasis de la sínfisis del pubis, en la cual la articulación sufre un desgarramiento o rotura (bien espontánea o más típicamente durante el parto vaginal) es mucho menos frecuente con una incidencia de 1/ 30.000 partos. Supone una separación de más de 10 mm, aunque también se han descrito diástasis con separaciones de 6 mm. Su diagnóstico es más evidente en la exploración física y radiológica.

Existe un aumento de las tasas en el tiempo, probablemente relacionado con la creciente conciencia que sobre el dolor tiene la población y el personal sanitario actual.

ETIOLOGÍA

La etiología es desconocida. La inestabilidad de la cintura pélvica es la principal causa de dolor articular durante el embarazo. Los probables factores causantes de esta inestabilidad podrían ser el hormonal (progesterona y relaxina), metabólico (calcio), biomecánico (carga del embarazo), y las variaciones anatómicas y genéticas.

La relaxina fue identificada por primera vez en 1926 por Hisaw, que describió la relajación de los ligamentos intrapúbicos en cerdos hormonados.

La relación entre la relaxina y el dolor pélvico es controvertida, ya que sólo algunos estudios aislados han detectado niveles de relaxina más elevados en pacientes con clínica.

La medida media de separación ósea en la sínfisis en mujeres no gestantes es de 5 mm y los movimientos de ésta se encuentran en un rango de 0,5-1 mm. La sínfisis del pubis comienza su ensanchamiento en la semana 10-12 del embarazo en respuesta a los cambios endocrinos y la remodelación pélvica se completa durante el tercer trimestre para facilitar el parto. Esto supone un incremento del hueco de 1-12 mm lo que aumenta la movilidad de la sínfisis y de la cintura pélvica en general. Se considera fisiológico un ensanchamiento de hasta 10 mm y cuando supera los 15 mm se define como subdislocación. Una diastasis mayor de 14 mm indica un daño concomitante de las articulaciones sacroiliacas.

FACTORES DE RIESGO descritos son:

- Macrosomía fetal, gemelaridad
- Parto precipitado, 2º periodo de parto acelerado
- Maniobras de extracción (en especial McRoberts)
- Contracciones uterinas intensas
- Patología pélvica previa (lordosis lumbar pronunciada, rigidez de art. sacroiliacas...)
- Traumatismo sobre el anillo pélvico
- Multiparidad
- Atcd personales o familiares
- Menarquia precoz
- Ausencia de ejercicio regular
- Parto postermno
- Lactancia materna

En la literatura actual, existen escasos casos descritos en ausencia de factores de riesgo.

CLÍNICA

El dolor puede desencadenarse antes, durante o en el posparto.

La presentación típica consiste en un dolor a nivel de la sínfisis del pubis con irradiación inguinal asociado a dolor en la articulación sacro-ilíaca. También se describen casos de edema de la sínfisis y la palpación de un verdadero espacio en la articulación.

La intensidad del dolor se describe de forma variable pero siempre exacerbado por los movimientos que ponen en juego la articulación sínfisaria, tales como la bipedestación, la marcha, la subida de escaleras y sobre todo la carga de pesos. Podemos también provocarlo mediante la presión bilateral de ambos trocánteres o la flexión de la cadera.

La impotencia funcional estará asociada a la intensidad del dolor.

La disfunción de la sínfisis del pubis durante el embarazo supone con frecuencia una dificultad funcional importante, que resulta en un empeoramiento de la calidad de vida.

DIAGNÓSTICO

Se basa en la historia clínica, la exploración física y la respuesta al tratamiento. No hay consenso en cuanto a los criterios diagnósticos. Así, es un diagnóstico basado en la exclusión de otras patologías músculo-esqueléticas. Se deben realizar analíticas necesarias para descartar enfermedades reumáticas e infecciones del tracto urinario.

Hay descritos no pocos casos de dolor pélvico que se interpretaron en un inicio como complicaciones neurológicas de la anestesia epidural retrasando el diagnóstico y el abordaje terapéutico.

Estudio de imagen:

Una radiología AP simple puede evidenciar un espacio anormal a nivel de la articulación de la sínfisis. No hay evidencia de correlación entre el grado de esta separación y el nivel de incapacidad funcional o la severidad de los síntomas, por lo que la radiografía no resulta necesaria. Además, no es el método de elección debido a la radiación sobre el feto.

La ecografía transvaginal o transperineal puede ayudar en el diagnóstico y la monitorización del tratamiento sin efectos adversos pero depende de la técnica del especialista. En los casos de diástasis, confirma el diagnóstico pero no predice evolución. Aunque la persistencia de la separación si está relacionada con el desarrollo de dolor crónico.

La RM será útil para identificar las lesiones de las partes blandas.

MANEJO

No existe tampoco ningún protocolo de actuación. Y aunque es cierto que no hay criterios definidos para su diagnóstico es ampliamente aceptado que la disfunción de la sínfisis pública afecta severamente la calidad de vida de las mujeres y debe ser valorado y tratado como tal. La ausencia de tratamiento durante el embarazo puede conllevar un aumento de la morbilidad a largo plazo.

Al ser una patología relacionada con el embarazo, el tratamiento más eficaz sería finalizar la gestación. Así, la inducción del parto y la cesárea electiva han sido descritas en casos severos.

El objetivo será minimizar el dolor, informando a la paciente de su patología y animándola a llevar una vida lo más normal posible, tranquilizándola de que su patología no compromete el embarazo.

El tratamiento de elección es conservador: dependiendo de la severidad de los síntomas, combinando analgesia (paracetamol, y AINEs u opiáceos también en el postparto) y fisioterapia con un protocolo de ejercicios graduales.

El reposo en decúbito es el mejor remedio temporal, evitando cargar pesos y movimientos que supongan una abducción de la cadera.

Se ha descrito respuesta satisfactoria a la aplicación tanto de calor como de frío local, estimulación nerviosa transcutánea o de masajes suaves.

En un estudio randomizado de 360 mujeres, la asociación de acupuntura y de ejercicios estabilizadores al tratamiento analgésico habitual, consiguió una disminución del dolor significativo a las 6 semanas de tratamiento.

Se puede optar por una sujeción pélvica con vendaje o, mejor, con cinturón rígido, sobre todo en casos de diástasis importantes, asociando siempre anticoagulación. Y si la movilidad está comprometida, optar por el uso de muletas, andador o silla de ruedas.

En casos severos, en los que no hay respuesta a los analgésicos clásicos, puede requerirse la infiltración local de una asociación de anestésico local (bupivacaina) y corticoides que podría repetirse cada 48 h.

Si los síntomas no remiten y son severos, podría ser causa de inducción del parto con anestesia epidural.

Excepcionalmente, se recurrirá a cirugía ortopédica, especialmente indicada en casos en los que la diástasis supera los 4 cm.

MANEJO INTRAPARTO: La hiperabducción de la cadera estará limitada por el dolor por lo que habrá que ofrecer a la parturienta posturas que supongan el menor desconfort, identificando el rango de movimientos posibles de la paciente previamente al paso al paritorio. Estas medidas son especialmente importantes cuando la paciente está bajo los efectos de la anestesia epidural.

PRONÓSTICO

La mayoría de los casos son leves y autolimitados y la pelvis suele recuperar la normalidad en 4-12 semanas postparto. El dolor desaparece en la mayoría de las pacientes en 1 mes. Aproximadamente un 25% de los casos refieren molestias a los 4 meses del parto. Un pequeño número de casos continua con dolor pasado el año.

Una separación mayor de 21 mm medido por ecografía se asocia con un retraso en la recuperación de hasta más de 3 años.

PREVENCIÓN Y RECURRENCIAS

El ejercicio regular parece que reduce el riesgo de sufrir la patología al proporcionar mayor estabilidad a la pelvis.

Las tasas de recurrencias son inciertas y se han estimado en un rango del 41-77%, siendo los síntomas más severos que en el embarazo anterior hasta en un 79% de los casos. No contraindica parto vaginal.

También se han descrito casos de recurrencias en el periodo premenstrual (tasa del 53-72%).

Moore y col. han descrito el dolor por disfunción de la sínfisis en el periparto como factor de riesgo para sufrir dolores pélvicos crónicos en la mujer, por lo que interesa un despistaje precoz para una cobertura y un seguimiento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonnie L Bermas. Pain related to the musculoskeletal system during pregnancy. Up-to-date.
2. Erdogan Asland and Michelle Fynes. Symphysial pelvic dysfunction. Curr Opin Obstet Gynecol 19:133-139 (2007).
3. M Bonnin y col. Pelvic pain by acute symphysis pubis separation after vaginal delivery. Annales Francaises d'Anesthésie et de réanimation 25 (2006) 644-647.
4. Pedrazzini y col. Postpartum diastasis of the pubis symphysis: a case report. Acta Bio Med 2005; 76; 49-52.

RESULTADOS DE LAS GESTACIONES TRAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Arantzazu Murgiondo Hurtado de Saracho

INTRODUCCIÓN

Las técnicas de reproducción asistida se basan en la manipulación de ovocitos, esperma o ambos, mediante fertilización *in vitro* (FIV) con o sin ICSI (intracytoplasmatic sperm injection), transferencia de embriones frescos o congelados, FIV con donación de ovocitos e inseminación intrauterina con o sin estimulación ovárica, entre otros.

Tras el establecimiento y la regulación de las TRA en los distintos países, ha aumentado considerablemente el número de gestaciones tras TRA y cada vez son más los estudios que intentan observar la influencia de estas técnicas en los resultados de las gestaciones.

En los últimos años, una gran proporción de las gestaciones tras TRA han resultado múltiples, que parece ser la principal causa del aumento de los efectos adversos tras TRA.

Table 2. Percentage of deliveries in the United States, Europe, and Canada following ART by plurality

Country	Number of deliveries following ART	Singleton %	Twin %	Triplet and higher order pregnancy %
United States 2002 ¹	25 641	58	29	7*
Europe 2000 ⁴	34 392	74	24	2
Canada 2002 ⁶	2201†	68	29	3

Superscripts refer to reference number unless otherwise stated.

*US figure do not total 100%:6% of pregnancies ended in miscarriage in which the number of fetuses could not be accurately determined.

†Number of ongoing pregnancies (pregnancy rate minus miscarriage rate).

ART: assisted reproductive technology.

Aunque, también se ha visto un incremento de los efectos adversos perinatales (incluyendo un aumento de las inducciones y de las cesáreas), de malformaciones congénitas y de anomalías cromosómicas en las gestaciones únicas tras TRA.

También se han visto que existe asociación entre las alteraciones de “imprinting” y las TRA.

Se debe tener muy en cuenta que las parejas que llevan a cabo una TRA padecen una subfertilidad de base que también puede influir en los resultados de estas gestaciones.

RESULTADOS ASOCIADOS A INFERTILIDAD NO TRATADA

La infertilidad “per se” parece que aumenta el riesgo de resultados adversos obstétricos y perinatales. Los análisis no ajustados a edad y paridad, sugieren que existe un riesgo dos veces mayor de preeclampsia, desprendimiento de placenta, cesárea y de parto mediante ventosa, y un riesgo cinco veces mayor de placenta previa en las gestaciones espontáneas únicas de mujeres con historia de infertilidad, comparando con la población general. Los análisis ajustados, sugieren un riesgo 1,4-1,8 veces mayor de parto pretérmino en aquellas mujeres que requieren más de un año para conseguir gestación espontánea. Se ha observado un riesgo 3 veces mayor de mortalidad perinatal en mujeres con infertilidad no tratada tras ajustar los datos a factores de confusión.

La infertilidad está asociada a parámetros anómalos del esperma en aproximadamente el 50% de los casos. Los estudios han demostrado que el 4,6% de los casos de oligozoospermia y el 13,7% de los casos de azoospermia llevan anomalías cromosómicas constitucionales en el hombre, siendo las más frecuentes las anomalías de los cromosomas sexuales y las translocaciones autosómicas. Por lo tanto, es más probable que los hombres infértils tengan espermatozoides genéticamente anómalos y que el resultado sea una gestación con anomalías cromosómicas.

Se han observado microdelecciones del brazo largo del cromosoma Y en el 6% de los hombres con oligozoospermia severa (<5 mill/ml), y en el 0,3% de los controles, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$).

La azoospermia obstructiva ha sido asociada con las mutaciones del gen regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), por lo que la descendencia de estos casos tiene un aumento del riesgo de padecer fibrosis quística.

Desde el año 2000, la OMS recomienda el screening genético de rutina en los hombres con <5 millones de espermatozoides /ml.

Parece ser, que las alteraciones de los cromosomas sexuales del esperma en hombres con cariotipo normal, está significativamente correlacionado con la severidad de la oligozoospermia.

RECOMENDACIONES

1. Las gestaciones espontáneas en las mujeres infértils, tienen mayor riesgo de complicaciones obstétricas y de mortalidad perinatal. Se requieren estudios bien diseñados en mujeres subfértils, que comparan los riesgos de las gestaciones tras TRA con los riesgos de las gestaciones espontáneas en estas mujeres (II-2A).

2. A todos los hombres con oligozoospermia severa, se les debe ofrecer consejo genético y estudio del cariotipo antes de proceder a una técnica FIV-ICSI. Deben ser informados sobre la existencia de tests para las microdelecciones del cromosoma Y (II-3A).
3. A las parejas que elijan FIV-ICSI por azoospermia obstrutiva, se les debe ofrecer consejo genético y pruebas genéticas para detectar alteraciones en los genes asociados a fibrosis quística (II-2A).

RESULTADOS OBSTÉTRICOS, PERINATALES Y RESULTADOS A LARGO PLAZO ASOCIADOS A TRA

Estimulación ovárica

La estimulación ovárica con o sin inseminación intrauterina, es un tratamiento muy utilizado en las parejas con infertilidad moderada por factor masculino, disfunciones de la ovulación, endometriosis moderada o infertilidad inexplicable.

Los estudios que han analizado el efecto de la estimulación ovárica con análogos, en los resultados perinatales ajustados a la edad materna y paridad, han demostrado **un riesgo 1-2 veces mayor de parto pretérmino y de 1-3 veces mayor de bajo peso al nacer en gestaciones únicas, comparado con gestaciones únicas espontáneas.**

No se han observado diferencias significativas en el de malformaciones congénitas tras inseminación intrauterina (4,6%) comparando con gestaciones espontáneas (3,5%). Ningún estudio ha demostrado la asociación entre cáncer infantil y los fármacos utilizados en la estimulación ovárica.

El riesgo de gestaciones múltiples sigue siendo debido al tratamiento con gonadotropinas y antiestrógenos.

RECOMENDACIONES

1. Las gestaciones tras estimulación ovárica con gonadotropinas e inseminación intrauterina presentan un elevado riesgo de complicaciones perinatales, por lo que se debe considerar una vigilancia estrecha durante la gestación. No está claro si este incremento del riesgo está relacionado con la infertilidad de base de la pareja o con las TRA (II-2A).

Table 3. Singleton pregnancy outcomes after superovulation-IUI compared with spontaneously conceived pregnancies (controlling for maternal age ± parity)

	Incidence in assisted conception %	Incidence in spontaneous conception %	Relative risk/ Odds ratio
Obstetrical Complications			
Gestational hypertension	1.1 ³⁶ , 11.3 ³⁴	0.7 ³⁶ , 8.6 ³⁴	1.8 ^{34*}
Placenta previa	0 ³⁶	0 ³⁶	
Placental abruption	0 ³⁶	0.4 ³⁶	
Induction of labour	22.8 ³⁶	21.0 ³⁶	1.1 ³⁶
Caesarean delivery	25.0 ³⁶	25.0 ³⁶	1.0 ³⁶
Perinatal outcomes			
Perinatal mortality (per 1000)	11.1 ³⁶	7.2 ³⁶	1.5 ³⁶ , 1.7 ^{35*}
Preterm delivery <37 wk	8.7 ³⁶ , 15.5 ³⁴	5.1 ³⁶ , 6.9 ³⁴	1.3 ^{35*} , 1.7 ³⁶ , 2.2 ^{34*}
Low birth weight <2500 g	8.7 ³⁶ , 22.7 ³⁴	6.2 ³⁶ , 7.1 ³⁴	1.4 ³⁶ , 1.5 ^{35*} , 3.2 ^{34*}
NICU admission	2.2 ³⁶ , 16.5 ³⁴	6.5 ³⁶ , 12.7 ³⁴	0.3 ³⁶ , 1.3 ³⁴

Superscripts refer to reference numbers unless otherwise stated. * $P < 0.05$. IUI: intrauterine insemination; NICU: neonatal intensive care unit.

FIV +/- ICSI:

Recientemente, estudios de cohortes ajustados a edad materna y paridad, han evaluado la influencia de las TRA en las complicaciones obstétricas y en los resultados perinatales de las gestaciones únicas como múltiples.

Table 4. Singleton pregnancy outcomes after IVF compared with spontaneously conceived pregnancies (controlling for maternal age ± parity)

	IVF	IVF-ICSI				
	Incidence in IVF conception %	Incidence in spontaneous conception %	Relative risk/ Odds ratio	Incidence in IVF-ICSI conception %	Incidence in spontaneous conception %	Relative risk/ Odds ratio/ P
Obstetrical Complications						
Gestational diabetes	6.8 ⁴⁴	4.7 ⁴⁴	2.0 ^{44*}			
Gestational hypertension	10.3 ⁴⁴	3.8 ⁴⁴	1.6 ^{44*}	9.4 ⁴⁷	7.2 ⁴⁷	1.3 ^{47*}
Placenta previa	2.4 ⁴⁴	0.9 ⁴⁴	2.9 ^{44*}	2.3 ⁴⁷	0.4 ⁴⁷	6.4 ^{47*}
Placental abruption				2.0 ⁴⁷	1.1 ⁴⁷	1.8 ^{47*}
Induction of labour	21.9 ⁴⁴	19.6 ⁴	1.6 ^{44*}			
Caesarean delivery	26.7 ⁴⁴	19.5 ⁴⁴	1.5 ^{44*} , 2.1 ^{44*}	33.5 ⁴⁷	13.9 ⁴⁷	$P < 0.01^{47}$
Perinatal outcomes						
Perinatal mortality (per 1000)	12.4 ⁴⁸	8.0 ⁴⁸	1.7 ^{48*}			
Preterm delivery <37 wk	11.4 ⁴⁸ , 11.5 ⁴⁴ , 13.1 ⁴⁶	5.3 ⁴⁴ , 6.1 ⁴⁸ , 9.3 ⁴⁶	1.4 ^{48*} , 2.0 ^{48*} , 2.0 ^{44*}	12.1 ⁴⁷	6.7 ⁴⁷	1.8 ^{47*}
Low birth weight <2500 g	9.4 ⁴⁶ , 9.5 ⁴⁴	3.8 ⁴⁴ , 5.8 ⁴⁶	1.6 ^{46*} , 1.7 ^{46*} , 1.8 ^{44*}	10.9 ⁴⁷	5.3 ⁴⁷	$P < 0.01^{47}$
Very low birth weight <1500 g	1.7 ⁴⁶ , 2.5 ⁴⁴	0.97 ⁴⁴ , 0.99 ⁴⁴	1.8 ^{46*} , 2.7 ^{44*} , 3.0 ^{48*}	3.2 ⁴⁷	1.1 ⁴⁷	$P < 0.01^{47}$
Small for gestational age < 10th percentile	14.6 ⁴⁴	8.9 ⁴⁴	1.4 ^{48*} , 1.6 ^{44*}			
NICU admission	17.8 ⁴⁴	7.8 ⁴⁴	1.3 ^{48*} , 1.6 ^{44*}			

Superscripts refer to reference numbers unless otherwise stated. * $P < 0.05$. IVF: in vitro fertilization; ICSI: intracytoplasmic sperm injection; NICU: neonatal intensive care unit.

Table 5. Twin pregnancy outcome after IVF compared with spontaneously conceived pregnancies (controlling for maternal age ± parity)

	IVF			IVF-ICSI		
	Incidence in assisted conception %	Incidence in spontaneous conception %	Relative risk/ Odds ratio	Incidence in assisted conception %	Incidence in spontaneous conception %	Relative risk/ Odds ratio/ P
Obstetrical Complications						
Gestational diabetes	5.4 ³⁹	5.4 ³⁹	1.0 ³⁹			
Gestational hypertension	10.7 ³⁹ , 16 ⁵² , 20 ⁴⁹	6.3 ³⁹ , 13 ⁵²	1.2 ⁴⁹ , 1.3 ⁵² , 1.7 ³⁹			0.8 ⁵⁵
Placenta previa	2.1 ⁵² , 3.6 ³⁹	0 ⁵² , 0.7 ³⁹	3.1 ^{52*}			
Placental abruption	1.8 ³⁹	0 ³⁹				
Premature rupture of membranes	5.4 ³⁹ , 16 ⁵² , 20 ⁴⁹	5.4 ³⁹ , 12 ⁵²	1.0 ³⁹ , 1.1 ⁴⁹ , 1.2 ⁵²			
Induction of labour	5.4 ³⁹	6.3 ³⁹	2.0 ³⁹			
Caesarean delivery	23 ⁵² , 76.8 ³⁹	16 ⁵² , 58.0 ³⁹	1.2 ^{48*} , 1.3 ^{52*} , 1.3 ^{39*}	52.9 ⁵⁵ , 69.8 ⁴⁷	42.7 ⁵³ , 52.0 ⁴⁵	1.1 ⁵⁵ , P<0.01 ⁴⁷
Perinatal outcomes						
Perinatal mortality (per 1000)	23, 54 ³⁹	27 ³⁹ , 43.3 ⁴⁸	0.6 ^{48*} , 2.0 ³⁹	13 ⁵⁵	12 ⁵³	P<0.05 ⁵⁵
Preterm delivery <37 wk	50 ⁴⁸ , 54 ⁵² , 67.9 ³⁹	41.1 ³⁹ , 45 ⁵² , 45.6 ⁴⁸	1.1 ^{48*} , 1.3 ^{52*} , 1.7 ^{39*}	43.9 ⁵⁵	41.5 ⁵³	0.95 ⁵⁵
Low birth weight <2500 g	58 ⁴⁹ , 68.4 ³⁹	50.9 ³⁹	1.0 ⁴⁸ , 1.3 ⁴⁹ , 1.4 ^{39*}	42.4 ⁵⁵ , 56.7 ⁴⁷	40.5 ⁵³ , 52.3 ⁴⁵	0.95 ^{55*} , P<0.05 ⁴⁷
Very low birth weight <1500 g	11 ⁴⁹ , 16.1 ³⁹	9.8 ³⁹	0.9 ⁴⁸ , 1.1 ⁴⁹ , 1.6 ³⁹	7.5 ⁴⁷ , 10.0 ⁵⁵	6.8 ⁵³ , 13.9 ⁴⁵	0.9 ⁵⁵ , P<0.05 ⁴⁷
Small for gestational age < 10th percentile	5 ⁵² , 15 ⁴⁹ , 25 ³⁹	4, 36.6 ³⁹	0.7 ³⁹ , 1.0 ⁴⁹ , 1.3 ⁵² , 1.3 ⁴⁸			
NICU admission	36.8 ³⁹	24.6 ³⁹	1.1 ^{48*} , 1.5 ^{39*}	56.3 ⁵⁵	52.43 ⁵⁵	1.2 ^{55*}

Superscripts refer to reference numbers unless otherwise stated. *P < 0.05. IVF: in vitro fertilization; ICSI: intracytoplasmic sperm injection; NICU: neonatal intensive care unit.

Resultados obstétricos

Los porcentajes de **hipertensión gestacional (2 veces), diabetes gestacional (2 veces), placenta previa (3-6 veces) y desprendimiento de placenta (2 veces)** son significativamente mayores en aquellas mujeres con gestaciones únicas o gemelares tras FIV +/- ICSI, comparando con gestaciones espontáneas.

Comparando con las madres de gestaciones únicas tras FIV, aquellas con gestaciones gemelares tras FIV-ICSI tienen mayor riesgo de padecer hipertensión gestacional, pero no diabetes gestacional, placenta previa o RPM. Comparando con las gestaciones espontáneas (únicas y gemelares), las madres con gestaciones gemelares tras FIV-ICSI, tienen un riesgo de 2 a 7 veces mayor de requerir la baja laboral y hospitalización durante el embarazo.

Las gestaciones únicas tras **donación de ovocitos podrían tener mayor riesgo de hipertensión y diabetes gestacional**.

Las gestaciones tras FIV +/- ICSI tienen un riesgo dos veces mayor de inducción del parto y de cesárea. Las gestaciones gemelares tras FIV-ICSI tienen mayor riesgo de cesárea comparando con las gestaciones únicas tras la misma técnica.

RECOMENDACIONES

1. Las gestaciones tras FIV +/- ICSI tienen mayor riesgo de complicaciones obstétricas y neonatales comparando con las gestaciones espontáneas, por lo que se recomienda una vigilancia estrecha. No está claro si este incremento del riesgo es atribuible a la infertilidad de base de la pareja o al uso de TRA (II-2A).
2. Las mujeres deben ser informadas del mayor porcentaje de inducciones y cesáreas tras las TRA (II-2 A).
3. Las parejas que eligen una TRA deben ser informadas de las implicaciones psicosociales que conllevan estas técnicas. Se requieren más estudios sobre el impacto psicosocial de las TRA (II-2A).

Resultados perinatales

Gestación única: comparando con las gestaciones espontáneas, **al nacer <2.500g (2 veces), muy bajo peso al nacer <1.500g (2-3 veces), feto PEG (1-2 veces tienen mayor riesgo de mortinato o muerte neonatal (2 veces), parto prematuro <37sem (1-2 veces), bajo peso) y de ingreso en UCI neonatal (1-2 veces).**

Parece ser que el porcentaje de bajo peso al nacer (a término) está disminuyendo en estas gestaciones. Este hecho parece estar en parte relacionado con el cambio en la práctica médica, que consiste en una estrecha monitorización del embarazo y en la detección e intervención de los casos de CIR.

RECOMENDACIONES

4. Se requiere una estrecha vigilancia de las gestaciones únicas tras FIV +/- ICSI (II-2A).

Gestación múltiple: debido a que en los últimos años cada vez existen más casos de TRA con transferencia de embriones, el número de gestaciones múltiples ha aumentado considerablemente; este aumento también puede estar asociado a la edad materna. Las gestaciones múltiples se atribuyen casi en su totalidad al número de embriones transferidos en cada ciclo.

Curiosamente las gestaciones gemelares monocigóticas son más frecuentes tras FIV (1-2%) en la primera ecografía, que en las espontáneas (0,4%). Las gestaciones tras transferencia de blastocistos (tras 5 días de la fertilización) tienen mayor tasa de gemelares monocigóticos (6%) que las gestaciones de transferencia de embriones de 3 días (2%).

El riesgo de morbimortalidad aumenta con cada feto adicional; el coste médico en las gestaciones gemelares, ha resultado ser 5 veces más elevado que en las gestaciones únicas tras FIV. Para limitar el número de gestaciones múltiples, la SART (*Society of Assisted Reproductive Technology*) y la ASRM (*American Society of Reproductive Medicine*) han establecido una guía para establecer el número de embriones que se deben transferir por cada ciclo del tratamiento. A su vez, varios centros europeos han demostrado la eficacia de la transferencia de un único embrión seleccionado (*eSET, elective single embryo transfer*) con el fin de reducir la incidencia de gestaciones múltiples manteniendo una tasa de embarazo aceptable, en aquellas pacientes con buen pronóstico. Incluso, parece no haber diferencia en la

tasa de embarazo entre la transferencia de un único embrión (22%) o de 3 embriones (22,5%, p>0,05) en aquellas mujeres mayores de 40 años.

Una revisión sistemática reciente, ha demostrado que las gestaciones gemelares tras TRA tienen un 40% menos de mortalidad perinatal pero un riesgo 1-2 veces mayor de parto prematuro, comparando con gestaciones gemelares espontáneas. Algunos estudios en cambio, demostraron controversia en los resultados respecto al riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer y feto PEG, especialmente aquellos que solo contemplaron gestaciones gemelares dicigóticas. No existen diferencias significativas respecto a estos resultados perinatales entre las gestaciones gemelares tras FIV-ICSI o solo FIV.

Las gestaciones múltiples suponen una gran carga física, psicosocial y económica. La reducción embrionaria resulta una decisión difícil para las parejas sometidas a una TRA, especialmente porque este procedimiento conlleva un riesgo de pérdida de embarazo. **Las gestaciones gemelares tras reducción embrionaria, comparado con las espontáneas, tienen un riesgo 3-4 veces mayor de bajo peso al nacer, muy bajo peso al nacer y de CIR.**

RECOMENDACIONES

1. Las TRA tienen un riesgo significativo de gestación múltiple. Aunque la mayoría son gestaciones gemelares biconiales, ha aumentado el número de gestaciones monocoriales. Estas gestaciones tienen un riesgo aumentado de mortalidad perinatal, parto pretérmino, bajo peso al nacer, hipertensión gestacional, desprendimiento de placenta y placenta previa. La mortalidad perinatal de las gestaciones gemelares tras TRA, parece ser inferior a las de las espontáneas (II-2A).
2. Cuando se considera la reducción embrionaria, se debería ofrecer a las parejas apoyo psicosocial; en estos casos se deben vigilar de cerca las alteraciones del crecimiento fetal (II-2A).
3. Para reducir el riesgo de gestaciones múltiples y optimizar la tasa de embarazos, se deberían publicar guías para optimizar el número de embriones que se deben transferir en cada caso (II-2A).

Resultados a largo plazo

Datos preliminares de estudios realizados, sugieren que los RN únicos concebidos tras FIV-ICSI, tienen un riesgo 1,6 veces mayor de crecimiento lento postnatal en los 3 primeros años de vida; este crecimiento no se ve alterado en los estudios que han observado el crecimiento postnatal durante 5 años. Curiosamente, esta diferencia del ritmo de crecimiento no se ha observado en los RN de gestaciones gemelares tras FIV, FIV-ICSI y espontáneos.

En un estudio de 5 años de seguimiento, se ha visto que los niños de FIV y FIV-ICSI son más propensos a enfermar (74% ICSI, 77% FIV, 57% espontánea; p <0,001), a tener una intervención quirúrgica (24% ICSI, 22% FIV, 14% espontánea; p<0,001), a necesitar tratamiento médico (11% ICSI, 9% FIV, 5% espontánea; p<0,001) y a ingresos hospitalarios (31% ICSI, 28% FIV, 20% espontánea; p<0,001).

En estudios de 2 y 5 años de seguimiento, no se han observado diferencias significativas respecto al desarrollo psicomotor, cognitivo, intelectual y psicológico entre los niños concebidos mediante FIV, FIV-ICSI o espontáneamente.

RECOMENDACIONES

1. Se necesitan más estudios epidemiológicos para determinar la influencia de las TRA en el aumento de riesgos, en el retardo del crecimiento y en las alteraciones del desarrollo de estos niños (II-2A).

ALTERACIONES GENÉTICAS Y ESTRUCTURALES TRAS TRA

Malformaciones congénitas

Los estudios que evalúan la asociación entre las TRA y las malformaciones congénitas están limitados por tener un tamaño muestral insuficiente, por diferencias en las definiciones de las malformaciones, y por falta de datos respecto a las variables de confusión. Los datos registrados demuestran un riesgo dos veces mayor de malformaciones congénitas en las gestaciones únicas y gemelares tras FIV (9%) y FIV-ICSI (8,6%) comparando con las gestaciones espontáneas (4,2%), después de ajustar los resultados a la edad materna, paridad y etnia, e incluir las gestaciones que se interrumpieron por malformaciones.

Table 6. Structural congenital abnormalities in births and pregnancies terminated for congenital anomalies in IVF compared with spontaneously conceived pregnancies

Structural abnormality	IVF			IVF-ICSI		
	Incidence in IVF conception %	Incidence in spontaneous conception %	P	Incidence in IVF-ICSI conception %	Incidence in spontaneous conception %	Relative risk/ Odds ratio/ P
Any major malformation*	9.0 ⁹²	4.2 ⁹²	<0.001 ⁹²	8.6 ⁹² , 8.8 ⁴⁷	4.2 ⁹² , 6.1 ⁴⁷	<0.001 ⁹² , 1.4 ^{47**}
Cardiovascular	1.8 ⁹²	0.6 ⁹²	<0.001 ⁹²	1.3 ⁹² , 2.1 ⁴⁷	0.6 ⁹² , 1.4 ⁴⁷	>0.05 ⁹² , 1.5 ^{47**}
Gastrointestinal	0.6 ⁹²	0.6 ⁹²	>0.05 ⁹²	0.7 ⁴⁷ , 1.0 ⁹²	0.3 ⁴⁷ , 0.6 ⁹²	>0.05 ⁹² , 2.6 ^{47**}
Urogenital	2.6 ⁹²	1.4 ⁹²	0.01 ⁹²	2.3 ⁹² , 3.2 ⁴⁷	1.4 ⁹² , 1.5 ⁴⁷	>0.05 ⁹² , 2.2 ⁴⁷
Musculoskeletal	3.3 ⁹²	1.1 ⁹²	<0.001 ⁹²	1.8 ⁴⁷ , 3.3 ⁹²	1.1 ⁹² , 1.8 ⁴⁷	0.004 ⁹² , 1.0 ⁴⁷
Central nervous system	0.4 ⁹²	0.2 ⁹²	>0.05 ⁹²	0 ⁹² , 0.6 ⁴⁷	0.2 ⁹² , 0.6 ⁴⁷	1.0 ⁴⁷

*As defined by the respective birth registries. Superscripts refer to reference numbers unless otherwise stated. **P<0.05. IVF: in vitro fertilization; ICSI: intracytoplasmic sperm injection; IVF: in vitro fertilization; NICU: neonatal intensive care unit.

Las gestaciones únicas tras FIV-ICSI han demostrado tener un riesgo dos veces mayor de malformaciones congénitas (8,9%) que las gestaciones espontáneas (6%), y las gestaciones gemelares tras FIV-ICSI, un riesgo dos veces mayor que las gestaciones únicas tras FIV-ICSI.

En una revisión sistemática reciente, en la que se incluyeron 25 estudios que comparaban los defectos congénitos en las gestaciones tras TRA con las gestaciones espontáneas, se observó que los RN concebidos tras TRA tienen un aumento del riesgo, estadísticamente significativo, del 30-40% de padecer defectos congénitos (2).

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda el uso de screening prenatal para malformaciones congénitas en las gestaciones tras TRA, incluyendo screening bioquímico y ecográfico (II-2A).

2. Se necesitan más estudios para poder determinar la etiología y la magnitud del riesgo de malformaciones congénitas en las TRA (II-2A).

Anomalías cromosómicas

La incidencia ajustada a la edad y paridad materna de cualquier alteración cromosómica en los nacimientos o en las interrupciones de las gestaciones, ha resultado ser similar a las gestaciones espontáneas (0,2%) en el caso de las FIV (0,7%), pero significativamente mayor en las FIV-ICSI (1%). Se han identificado un número significativamente mayor de aberraciones cromosómicas “de novo” tras FIV-ICSI, comparado con la población general de recién nacidos; esto podría estar relacionado al mayor número de aberraciones de los cromosomas sexuales que se observa en la descendencia de los hombres con oligozoospermia (incluso en aquellos con cariotipo normal).

RECOMENDACIONES

1. las parejas que consideren la FIV-ICSI por infertilidad masculina, deben ser informados del riesgo aumentado de anomalías cromosómicas “de novo” (sobre todo de los cromosomas sexuales) en su descendencia. Se les debe ofrecer diagnóstico prenatal mediante biopsia de vellosidades coriales o amniocentesis (II-2A).
2. Se necesitan más estudios para poder determinar la etiología y la magnitud del riesgo de anomalías cromosómicas en las TRA (II-2A).

DIAGNÓSTICO PRENATAL DE LAS ALTERACIONES GENÉTICAS Y ESTRUCTURALES

La necesidad de realizar un diagnóstico prenatal de aneuploidías en las gestaciones tras TRA, está determinada principalmente por la edad materna, salvo en los casos de FIV-ICSI, en los que el riesgo de aneuploidías es independiente a la edad materna. No se han observado diferencias en los niveles de los marcadores séricos maternos y la translucencia nucal, entre las gestaciones tras FIV, FIV-ICSI y las espontáneas.

En las reducciones embrionarias, el aumento de alfa-FP sérica materna, no sirve como marcador de defectos del tubo neural. Se han observado niveles elevados de alfa-FP sérica materna, en los casos de donación de ovocitos.

RECOMENDACIONES

1. se deben plantear las diferentes opciones de screening prenatal de aneuploidías, adaptadas a la edad materna y al número de fetos, en las gestaciones tras TRA, incluyendo un adecuado uso del screening bioquímico y ecográfico.

Alteraciones de “*Imprinting*”

Ciertos estudios publicados, han sugerido que existe relación entre las TRA y algunas alteraciones epigenéticas como los de “*imprinting*”.

La herencia epigenética resulta de la trasmisión de secuencias de información no-ADN a través de la **meiosis** o **mitosis**; la información epigenética modula la expresión de los genes sin alterar la secuencia de ADN. La epigenética hace referencia, entonces, a cualquier mecanismo que utilice un organismo para traspasar información hereditaria de una generación a otra. Dentro de los mecanismos más estudiados, entre los epigenéticos, se puede mencionar el "imprinting" o "impronta", el cual se manifiesta solo en organismos superiores. Cuando hablamos de imprinting, nos referimos a genes que pueden modificar su funcionamiento sin necesidad de un cambio en la secuencia del ADN. Este cambio en su forma de manifestarse que tienen los genes "imprintados" está generalmente relacionado con su origen parental. Un gen imprintado se manifiesta de una manera cuando su origen es paterno y de otra cuando proviene del gameto materno. Parece ser que existe un mecanismo celular que de algún modo "marca" o deja una impronta sobre todos los genes "imprintables" de acuerdo al sexo del individuo. Esto quiere decir que todos los genes imprintables, y de cada gen sus alelos, tendrán un imprinting paterno si provienen de un hombre. De igual modo sucederá con aquellos genes provenientes de una mujer, el imprinting será materno.

Varios genes regulados mediante "*imprinting*", han demostrado ser esenciales en el crecimiento fetal y en el funcionamiento placentario.

Recientemente, se han relacionado dos alteraciones genéticas de "*imprinting*" que llevan defectos congénitos, con las TRA: el Síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS) y el Síndrome de Angelman's. El BWS se caracteriza por sobrecrecimiento fetal, defectos de la pared abdominal (onfalocele o hernia umbilical), hipoglucemia neonatal, hemihipertrofia, anomalías en las orejas y macroglosia. Estos niños tienen mayor riesgo de tumores embrionarios, incluyendo el tumor de Wilms y el hepatoblastoma. Es 18 veces más probable que los RN con BWS hayan sido concebidos mediante FIV. De todas maneras, el riesgo de BWS en la población de FIV es de 1/4.000 RN.

El síndrome de Angelman's se caracteriza por un retraso severo del desarrollo, ausencia del habla, crisis convulsivas, ataxia, hiperreflexia e hipotonía.

Los estudios que analizan estos resultados han demostrado estar limitados por la falta de datos. No está claro si el aumento de la incidencia de las alteraciones epigenéticas tras TRA, se deben al proceso de cultivo "*in vitro*", al medio de cultivo utilizado o a la medicación empleada para la estimulación ovárica.

Los problemas epigenéticos podrían ser también una causa de infertilidad, visto que estos problemas son más prevalentes en los gametos de las parejas infériles.

Independientemente de los síndromes congénitos, la epigenética juega también un papel importante en el cáncer humano, puesto que la pérdida del "*imprinting*" es un hallazgo común en los tumores infantiles y en el de los adultos.

RECOMENDACIONES

1. El riesgo real de "*imprinting*" y de cáncer infantil en las TRA, sigue siendo incierto, pero no se debe ignorar. Se necesitan más estudios clínicos, incluyendo aquellos de seguimiento a largo plazo, para evaluar la prevalencia de las alteraciones de "*imprinting*" y cáncer relacionado con las TRA (II-2A).

DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL

La biopsia embrionaria para el diagnóstico preimplantacional se efectúa generalmente en el 3º día tras la FIV, aunque algunos centros la efectúan de rutina en el blastocisto al 5º día. El diagnóstico preimplantacional puede ser una alternativa para aquellas familias que deseen evitar diagnósticos prenatales que conlleven una trágica interrupción del embarazo.

RECOMENDACIONES

1. En la aplicación clínica del diagnóstico preimplantacional, se deben valorar los beneficios de evitar la transmisión de enfermedades con los riesgos médicos y el gasto económico de la FIV. Se requieren más discusiones éticas y estudios clínicos para establecer unas indicaciones apropiadas para el diagnóstico preimplantacional (III-B).

ANEXO. CALIDAD DE LA EVIDENCIA DE LAS RECOMENDACIONES:

Table 1. Criteria for quality of evidence assessment and classification of recommendations.

Level of evidence*	Classification of recommendations†
I: Evidence obtained from at least one properly designed randomized controlled trial.	A. There is good evidence to support the recommendation that the condition be specifically considered in a periodic health examination.
II-1: Evidence from well-designed controlled trials without randomization.	B. There is fair evidence to support the recommendation that the condition be specifically considered in a periodic health examination.
II-2: Evidence from well-designed cohort (prospective or retrospective or case-control studies, preferably from uncontrolled experiments (such as the results of treatment with penicillin in the 1940s) could also be included in this category.	C. There is poor evidence regarding the inclusion or exclusion of the condition in a periodic health examination.
II-3: Evidence from comparisons between times or places with or without the intervention. Dramatic results from uncontrolled experiments (such as the results of treatment with penicillin in the 1940s) could also be included in this category.	D. There is fair evidence to support the recommendation that the condition not be considered in a periodic health examination.
III: Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.	E. There is good evidence to support the recommendation that the condition be excluded from consideration in a periodic health examination.

* The quality of evidence reported in these guidelines has been adapted from the Evaluation of Evidence criteria described in the Canadian Task Force on the Periodic Health Exam.¹¹⁷

† Recommendations included in these guidelines have been adapted from the Classification of Recommendations criteria described in the Canadian Task Force on the Periodic Health Exam.¹¹⁷

BIBLIOGRAFÍA

1. Pregnancy Outcomes Alter Assisted Reproductive Technology. Joint SOGC-CFAS guideline. Victoria M. Allen. JOGC No 173, March 2006.
2. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects- a systematic review. Michèle Hansen. Human Reproduction Vol.20, No.2 pp. 328-338, 2005.

Enfermedades médicas asociadas al embarazo

CASO CLÍNICO: LISTERIOSIS EN EL TERCER TRIMESTRE DE EMBARAZO

Arantzazu Murgiondo Hurtado de Saracho

CASO CLÍNICO

Paciente de 30 años, gestación de 33+4 semanas, ingresa en nuestro servicio derivada de otro centro por hemocultivo positivo a Listeria Monocytogenes.

ANTECEDENTES PERSONALES

- No alergias medicamentosas conocidas.
- No antecedentes médico-quirúrgicos de interés.
- FUR: 12/3/2005.
- G1 PO (embarazo controlado y bien tolerado).
- Ingreso previo (una semana antes) en hospital comarcal por síndrome pseudogripal, con fiebre >de 38°C de causa desconocida. No refería sintomatología similar entre las personas de su entorno ni haber ingerido ningún alimento mal conservado o no habitual en su alimentación diaria. Se le extrajeron muestras de sangre y orina para cultivo y se trató el cuadro con paracetamol y amoxi-clavulánico. Encontrándose asintomática, se le dio el alta con el diagnóstico de síndrome gripe.

EXPLORACIÓN AL INGRESO

- Buen estado general.
- T^o. 35,2.

- T.V., especuloscopia: sin alteraciones.
- Ecografía: feto en presentación de nalgas puras. Doptone positivo. Líquido amniótico de cantidad normal. Placenta normoinserta, sin alteraciones.
- TNS: feto reactivo. No dinámica uterina.
- Analítica urgente: sin alteraciones (no leucocitosis, PCR < 5).

EVOLUCIÓN

Se inició tratamiento antibiótico con Ampicilina i.v. 2 g/6 h (duración: 2 semanas) y se realizó la maduración pulmonar fetal. Durante su ingreso, todos los registros cardiotocográficos fueron normales y las analíticas no mostraron signos de infección.

Las ecografías seriadas que se le realizaron, no mostraron signos de infección congénita; sólo se observó una leve detención del crecimiento (del p50 al p10-25). La paciente se mantuvo apirética.

Durante su estancia, se completó el estudio preoperatorio y se le programó para la realización de una cesárea electiva por presentación podálica.

Tras finalizar el tratamiento antibiótico, se le dio de alta con el diagnóstico de LISTERIOSIS.

RESULTADOS

En la semana 38+4 de gestación, se realizó la cesárea, de la que nació una niña con Apgar 9/10 y un peso de 2.775 g. La recién nacida no mostró ningún signo de infección durante su estancia en puérperas.

En la actualidad, la niña (de 6 meses) no presenta ninguna secuela atribuible a infección intraútero por Listeria Monocytogenes.

LISTERIOSIS Y GESTACIÓN

INTRODUCCIÓN

Listeria monocytogenes (L.M.) es un patógeno intracelular aerobio gram positivo que no forma esporas, microaerófilo, y móvil. En la naturaleza, este organismo, un anaerobio facultativo, es saprofita o comensal. Lo podemos encontrar en el suelo, alimentos para animales, agua, alcantarillas, animales y seres humanos asintomáticos (el 5% de la población humana normal es portadora sana de Listeria y la excreta con las heces por temporadas de al menos 1 mes).

A pesar de que la exposición a L.M. no es infrecuente, la enfermedad invasiva ocurre raramente, afectando a: inmunodeprimidos, personas de edad avanzada, embarazadas y neonatos con inmunodepresión celular.

Durante la gestación existe una depresión de la inmunidad celular inmediata, primera línea de defensa frente a organismos intracelulares, facilitándose la infección intrauterina tras bacteriemia materna transitoria.

El diagnóstico de infección en la gestante puede resultar difícil, dado que el cuadro clínico es en muchas ocasiones solapado y se confunde con un cuadro gripal o pielonefritis. Por ello, resulta conveniente tener en cuenta esta posibilidad dentro del diagnóstico diferencial, ya que el tratamiento de la infección puede prevenir graves consecuencias de la infección transplacentaria del feto.

MECANISMO DE TRANSMISIÓN

1. Infección materna

Por vía digestiva: es la causa más frecuente de casos esporádicos y endémicos.

- Brotes: ensalada de col, leche pasteurizada y derivados lácteos, quesos blandos, porcinos precocinados... Suelen extenderse durante un periodo de tiempo relativamente largo (meses, incluso más de un año). El periodo de incubación es de \pm 30 días, por lo que resulta difícil el reconocimiento de los brotes.
- Casos esporádicos (la mayoría): pollo poco cocinado, perritos calientes poco cocinados, quesos blandos, comidas de tiendas delicatessen...

Por contagio directo con animales (veterinarios, carniceros...).

2. Infección fetal

- Transplacentaria: tras bacteriemia materna.
- Amniótica: succión/aspiración de L.A. de contaminado desde placenta a través de membranas ovulares o por excretas del propio feto infectado. Constituye la causa más frecuente de infección intraamniótica adquirida por vía hematogena.
- Ascendente: desde vagina colonizada. L.M. se aísla frecuentemente en vagina de mujeres que dan a luz un feto con listeriosis perinatal, a pesar de tratamiento antibiótico materno (46,7%). Esta vía explicaría la infección de un solo gemelo.
- Canal del parto.

CLÍNICA

A diferencia de otros patógenos de transmisión alimentaria, la listeriosis se asocia a cuadros invasivos como la meningitis, sepsis, corioamnionitis y muerte fetal.

En la mujer adulta no embarazada, la presentación puede ser sintomática o cursar con un cuadro gripal inespecífico (periodo de incubación: 8-14 días).

- Listeriosis asociada a gestación

Incidencia: 120 gestantes al año. La listeriosis perinatal se presenta en 0-4,1 casos por 10.000 RNV (8,6-17,4 casos por 100.000 recién nacidos vivos)(4).

Puede aparecer en cualquier etapa del embarazo, aunque la mayoría de los casos se detectan en el tercer trimestre de embarazo. En un estudio retrospectivo publicado, se estudiaron 11 casos de listeriosis en 4 hospitales en un periodo de 10 años. De éstos, 9 se diagnosticaron en el tercer trimestre (6 casos concluyeron con RN pretérminos infectados y 3 con RN a término no infectados) y los dos casos restantes en la semana 17 y 18 (ambos concluyeron con muerte fetal)(5).

Presentación: en el 50-75% de los casos se presenta como un síndrome pseudogripe leve, con fiebre, malestar general, dolor de espalda, cefaléa, y ocasionalmente síntomas gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos), que corresponde a la fase bacteriémica de la enfermedad.

Propagación: la infección intrauterina es resultado de la transmisión transplacentaria tras bacteriemia materna, pudiendo dar como resultado: corioamnionitis, muerte fetal intraútero, infección precoz del RN o parto prematuro; a su vez, la fiebre o la corioamnionitis pueden inducir RPM o líquido amniótico teñido.

También existen casos de infección ascendente a partir de la colonización vaginal.

FORMA DE PRESENTACIÓN	FRECUENCIA
Fiebre materna	62%
Parto prematuro	50%
Distress respiratorio RN	35%
Meconio	75%
Aborto espontáneo	4%
Muerte fetal intraútero	10,9%

- Infección congénita

La infección congénita puede provocar un hidrops fetalis no inmune, que se caracteriza por polihidramnios, derrame pleural, ascitis y edema de tejidos blandos.

- Infección neonatal

La infección neonatal se puede presentar de forma temprana o tardía. La forma temprana, también llamada “granulomatosis infantiséptica”, se adquiere intraútero y debutó en los dos primeros días de vida con una septicemia grave, abscesos, granulomas diseminados y lesiones en hígado, piel, etc. Tiene una mortalidad cercana al 100%. Generalmente nos encontramos ante un neonato prematuro y una madre sintomática en la mitad de los casos.

La forma tardía, en cambio, se adquiere en el canal del parto o como infección cruzada perinatal. Suele debutar a partir del 5º día de vida, siendo la meningitis el síntoma principal. Su mortalidad es de 10-20% y generalmente nos encontramos con un neonato sano y una madre asintomática.

DIAGNÓSTICO

- Cultivo: la *Listeria Monocytogenes* puede aislarse y cultivarse en la mayor parte de los tejidos fetales, en el líquido amniótico, placenta, sangre materna o secreciones vaginales. Sólo se diagnostica una listeriosis invasora cuando se cultiva en lugares estériles como la sangre o el líquido amniótico. Su cultivo a partir de lugares no estériles, como la vagina o el recto, no es útil para el diagnóstico puesto que en 5% de la población es portadora asintomática.
- Ante una mujer con un síndrome febril atípico sin foco aparente, se recomienda la realización de un hemocultivo (3).
- Estudio anatomo-patológico de la placenta: podemos encontrar microabscesos de hasta 10 mm de diámetro, vilitas focal o signos de corioamnionitis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La prematuridad, el aborto espontáneo y la muerte fetal pueden ser causadas por otras infecciones como la sífilis, la toxoplasmosis o el *Streptococcus* del grupo B. La sepsis y meningitis neonatal a su vez, pueden ser causadas por múltiples patógenos, entre ellos los más frecuentes el E. Coli y el *Streptococcus* del grupo B.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección de la listeriosis en la gestante es la ampicilina i.v. o la penicilina G a altas dosis, aunque la combinación más eficaz es la de la ampicilina con un amionoglucósido (p.e. gentamicina), sobre todo en los casos de granulomatosis infantiséptica. El trimetropim-sulfametoazol, es más efectivo porque alcanza mayores concentraciones intracelulares, pero al tener contraindicación relativa en el embarazo (el trimetropim es teratógeno en el primer trimestre y el sulfametoazol produce kernicterus neonatal), debe evitarse su uso.

En los casos de alergia grave a penicilina, se puede administrar la eritromicina.

La pauta de administración que se recomienda es la siguiente: ampicilina i.v. 4-6 g/día (repartido en 3-4 dosis) durante 15 días.

El parto debe ser evitado durante la etapa aguda de la infección, siempre que no exista compromiso fetal.

PRONÓSTICO

El tratamiento de la bacteriemia materna durante la gestación puede prevenir la enfermedad neonatal. En raras ocasiones, la listeriosis materna no tratada, se ha asociado con el nacimiento de niños sanos (en una revisión de la literatura española (8), en 10 casos de listeriosis sin tratamiento, se dieron 5 muertes fetales, dos muertes neonatales y dos nacidos que desarrollaron bronconeumonía por listeria).

Ante la facilidad del diagnóstico y la sencillez y eficacia del tratamiento anteparto de la infección materna por Listeria Monocytogenes, algunos expertos (8) recomiendan la realización inmediata de un hemocultivo ante un síndrome febril en una gestante sin clara focalización, así como la administración de ampicilina parenteral 1-2 g/6h durante los 3-4 días previos al resultado definitivo del hemocultivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Monif GRG.: Infectious diseases in Obstetrics and Gynecology. New York & Row, Publishers, 1974.
2. MacGowan AP, Cartlidge PH, MacLeod F. Maternal listeriosis in pregnancy without fetal or neonatal infection. J Infect. 1991; 22: 53-7.
3. Up To Date: Clinical manifestations and treatment of Listeria monocytogenes infection in adults.
4. O.G. Survey 1998.
5. Lorber, B. Listeriosis. Clin Infect Dis 1997; 24:1.
6. García-Rodríguez; Picazo. Microbiología médica.
7. J.A Usandizaga. Tratado de Obstetricia y Ginecología.
8. Bedoya C, Gutiérrez M. Tratamiento con éxito anteparto de un caso de listeriosis y revisión de la literatura española. Revista IA de Fertilidad, enero-febrero 2000.

DEPRESIÓN Y EMBARAZO

Marina Navarro, Olatz Lizartza

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de depresión mayor es dos veces más elevado en mujeres que en hombres. El embarazo no protege del desarrollo de un primer episodio de depresión mayor ni de una recaída. Las mujeres que interrumpen o reducen la dosis de antidepresivos son especialmente vulnerables.

Por todo ello, la depresión es uno de los problemas más frecuentes durante el embarazo y el puerperio. Los síntomas depresivos frecuentemente son atribuidos a las molestias típicas y a la vulnerabilidad emocional del embarazo. Los estudios muestran que cuando se identifica una gestante con riesgo de depresión, en pocas ocasiones recibe tratamiento adecuado.

PREVALENCIA

La prevalencia de depresión mayor durante el embarazo es de 3,1-4,9% y durante el primer año postparto de 1,0-5,9%.

La prevalencia de depresión mayor y menor durante el embarazo es de 8,5-11%, y durante el primer año postparto 6,5%.

Se ha observado que la depresión mayor y menor es más frecuente durante el segundo trimestre y postparto.

SCREENING

El diagnóstico temprano de depresión es importante, ya que un adecuado tratamiento disminuirá o evitará las consecuencias en la madre y/o el feto. Además una depresión no tra-

tada puede evolucionar hacia una depresión postparto. El método óptimo de screening de depresión en gestantes todavía no ha sido bien determinado.

EVALUACIÓN GENERAL

La presencia de un trastorno psiquiátrico no excluye la coexistencia con otras enfermedades médicas, por lo que es importante realizar una analítica completa con hormonas tiroideas, perfil hepático y renal.

Algunos autores recomiendan despistaje de tóxicos en orina, dada la alta comorbilidad entre trastornos psiquiátricos y abuso de drogas y alcohol.

FACTORES DE RIESGO

Han sido atribuidos múltiples factores etiológicos que incluyen: alteraciones hormonales, cambios neuroendocrinos y factores psicosociales.

Los factores de riesgo más importantes son:

- historia de depresión en embarazo previo
- historia de depresión previa al parto o postparto
- historia familiar de depresión, especialmente durante el embarazo o puerperio
- interrupción o disminución del tratamiento antidepresivo.

Algunos factores de riesgo psicosocial pueden aumentar el riesgo de depresión, por ejemplo, escaso apoyo social, circunstancias vitales adversas, inestabilidad familiar y embarazo no programado.

CONSECUENCIAS

• CONSECUENCIAS MATERNA

- Inadecuado control del embarazo por afectación del juicio.
- Abuso de tabaco, alcohol y drogas.
- Disminución del apetito y escasa ganancia ponderal.
- Insomnio.
- Ansiedad (frecuentemente asociada con la depresión).
- Empeoramiento de la depresión con la posibilidad de desarrollar síntomas psicóticos.
- Ideación suicida y suicidio.
- Afectación del vínculo madre-hijo.
- Depresión postparto.

En general el riesgo de suicidio en el embarazo es bajo. Aumenta en adolescentes, periodo puerperal y casos de mortinatos.

- CONSECUENCIAS EN LA DESCENDENCIA

Numerosos estudios han sugerido que los descendientes de padres depresivos tienen un riesgo aumentado tanto de trastornos psiquiátricos como no psiquiátricos.

La descendencia puede tener una predisposición a la depresión. Estudios genéticos han observado que la depresión mayor es de 1,5-3 veces mayor en familiares de primer grado de pacientes depresivos comparado con la población general. Estudios de gemelos también han demostrado una alta tasa de concordancia.

TRATAMIENTO

- INDICACIONES DE LA PSICOTERAPIA

- Ansiedad y depresión leve-moderada.
- Paciente no tratada previamente con medicación.
- Paciente sin ideación suicida.

- INDICACIONES DE TERAPIA FARMACOLÓGICA

- Depresión previa con buena respuesta a tratamiento médico.
- Depresión moderada-grave.

El principal objetivo del tratamiento es mantener la eutimia durante la gestación y prevenir la descompensación postparto.

TERAPIA FARMACOLÓGICA

La medicación psicotrópica se pauta frecuentemente en mujeres embarazadas o con deseo gestacional. La decisión se basa en la severidad de la depresión, en el número de episodios y en la historia de respuesta previa al tratamiento.

Todos los medicamentos atraviesan la placenta y por tanto se debe valorar el riesgo fetal de la exposición frente al riesgo de no tratar la enfermedad.

Es importante informar a la paciente de los riesgos durante el embarazo y/o lactancia, tales como:

- teratogenecidad.
- riesgo de aborto.
- síndrome conductual neonatal o pobre adaptación neonatal.
- efectos neuroconductuales.
- riesgo de recaída materna en caso de dosis subóptimas.

RIESGO DE DOSIS SUBÓPTIMA O INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO

Un tratamiento inadecuado de la depresión o ansiedad puede conducir a un empeoramiento de los síntomas y a un compromiso de la salud materna y fetal, del vínculo afectivo y de los cuidados neonatales en el postparto.

Es frecuente la recaída de una depresión mayor durante el embarazo (43%). Más frecuente en los casos de mujeres que interrumpen la medicación previo a la concepción o en el primer trimestre (68%), que en las que mantienen el tratamiento durante la gestación (26%).

La incidencia de recaída dependiendo del momento de la gestación es del 51% en el primer trimestre, del 36% en el segundo y del 13% en el tercero.

• Fármacos antidepresivos:

1- INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

En 1980 aparecieron esta nueva clase de antidepresivos y fueron rápidamente aceptados por el menor número de efectos adversos y el menor riesgo en caso de sobredosis comparados con los antidepresivos tricíclicos. A pesar de ello, sigue siendo controvertido la relación entre la exposición prenatal a los ISRS y las malformaciones neonatales.

Algunos autores determinaban que los ISRSs no eran teratógenos mayores como talidomida o isotretinoina. Otros en cambio, mostraban un elevado riesgo de malformaciones fetales como onfalocele, craneosinostosis y defectos cardíacos.

- COMPLICACIONES DEL EMBARAZO

Aunque los datos tienen limitaciones por tratarse de estudios observacionales, la mayoría no muestran aumento de las tasas de prematuridad, muerte fetal o bajo peso. No está claro el incremento en la tasa de abortos.

- TERATOGENEICIDAD

- FLUOXETINA (Prozac, Adofen): es el ISRS mejor estudiado en términos de eficacia durante el embarazo y la lactancia. Han sido estudiadas cerca de 1.500 exposiciones intraútero sin evidencia de teratogeneicidad.
- SERTRALINA (Aremis, Vestirán), FLUVOXAMINA (Dumirox): no se han asociado con un riesgo aumentado de malformación.
- PAROXETINA (Motivan, Seroxat): se ha asociado con un ligero incremento de malformaciones cardíacas, especialmente defectos del septo ventricular.

Un estudio epidemiológico realizado en 3.581 gestantes expuestas a ISRSs durante el primer trimestre, mostró un riesgo aumentado de malformación congénita mayor (OR 2,20) y malformación cardiovascular (OR 2,08) para paroxetina. En la mayoría de los casos se trataba de defectos del septo interventricular.

- CITALOPRAM (Seropram, Prisdal): los datos recogidos en tres estudios con datos

de 1.000 gestantes expuestas a citalopram en el primer trimestre del embarazo, no encontraron un incremento de malformaciones congénitas.

- VENLAFAXINA (Dobupal, Vandal): un estudio de cohortes prospectivo limitado a 150 pacientes no mostró un incremento de riesgo de anomalías congénitas.

- CONCLUSIÓN

En caso de utilizar ISRSs durante el embarazo, se recomienda el tratamiento con fluoxetina o sertralina. En ausencia de otros factores, la sertralina muestra una mayor seguridad durante el embarazo y la lactancia. La fluoxetina es la droga mejor estudiada y la que tiene más datos de seguimiento a largo-plazo en expuestos.

Los ISRSs pueden requerir ajustes progresivos durante el embarazo para mantener la eutimia. No hay evidencia de que la interrupción de la medicación previa al parto sea necesaria, segura o efectiva para prevenir las complicaciones neonatales transitorias. Al contrario, incrementaría el riesgo de recaída materna.

En un estudio reciente (NEJM, junio 2007) de casos – controles estimaron la asociación entre el uso materno de ISRSs en el primer trimestre y el riesgo de malformaciones (9.849 casos y 5.860 controles). Los resultados fueron que el uso global de ISRSs no estaba asociado con un aumento significativo de craneosinostosis (115 sujetos, 2 expuestos a ISRSs; odds ratio 0,8%; IC 95%, 0,2-3,5) y onfalocele (127 sujetos, 3 expuestos; OR 1,4; IC 95% 0,9-1,6).

Se encontró una asociación significativa entre el uso de sertralina y la aparición de onfalocele (OR 5,7 IC 95% 1,6-20,7; 3 sujetos expuestos) y de defecos septales (OR 2; IC 95%, 1,2-4; 13 sujetos expuestos). También entre el uso de paroxetina y defectos de obstrucción del flujo de salida del ventrículo derecho (OR 3,3; IC 95% 1,3-8,8; 6 sujetos expuestos).

En conclusión, según estos autores algunos ISRS pueden incrementar el riesgo de algunas malformaciones, pero el riesgo absoluto es bajo por la escasa prevalencia de las mismas.

2- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ADT)

Los cambios metabólicos en el embarazo pueden hacer necesario el aumento de las dosis de los ADT para mantener los niveles terapéuticos.

Al igual que los ISRSs, la exposición a los ADTs al final de la gestación, puede provocar un síndrome de abstinencia neonatal.

- IMIPRAMINA (Tofranil), AMITRIPTILINA (Tryptizol): son los más sedantes, y por tanto los más indicados en el tratamiento del insomnio. A veces son usados en el insomnio secundario a ISRSs. Se desconoce si esta combinación puede incrementar el riesgo de complicaciones.
- CLOMIPRAMINA (Anafranil): Es usado frecuentemente para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo y la depresión. Un estudio prospectivo que in-

cluía 1.020 mujeres que utilizaban esta medicación durante el primer trimestre, encontró una asociación estadísticamente significativa entre clomipramina y cardiopatía congénita (OR 1,87).

3- ANTIDEPRESIVOS ATÍPICOS

Los estudios de exposición en gestantes son aún muy limitados.

- TRAZODONA (Deprax)
- MIRTAZAPINA (Rexer)
- BUPROPION (Zyntabac): se utiliza para la depresión y para el tratamiento de la dependencia del tabaco. En junio de 2006 se realizó un estudio sobre 1.300 mujeres embarazadas, de las cuales 621 estuvieron expuestas a esta medicación en el primer trimestre. El tamaño de la muestra es demasiado pequeño para estimar el riesgo de algunas anomalías específicas, pero el riesgo de anomalías no es más alto que el esperado para la población obstétrica general. Por todo ello, no es una medicación de primera línea durante el embarazo o la lactancia.

• Fármacos ansiolíticos

BENZODIAZEPINAS

Esta medicación se utiliza frecuentemente en combinación con los ISRSs para el tratamiento de los trastornos de pánico y los trastornos ansioso-depresivos. Estas mujeres son especialmente vulnerables a la recaída o exacerbación de los síntomas en las amenazas de parto prematuro, los procedimientos quirúrgicos, los desprendimientos de placenta, las inducciones de trabajo de parto y la cesárea.

- CLONACEPAM (Rivotril) y LORACEPAM (Orfidal), son preferibles al ALPRAZOLAM (Tranquimazin) a pesar de que su vida media más larga pueda predisponer a la acumulación de la medicación en el feto.
- DIACEPAM (Valium), es la droga mejor estudiada. En gestantes no es de primera elección debido a su alto poder de sedación y su vida media larga.

DEPRESIÓN POSTPARTO

• MELANCOLÍA DE LA MATERNIDAD

Es un trastorno del humor experimentado por el 50% de las mujeres en los 3 - 6 días después del parto.

Se caracteriza por insomnio, llanto fácil, depresión, ansiedad, dificultad para concentrarse, irritabilidad y labilidad afectiva.

Generalmente los síntomas son leves y duran entre unas pocas horas y algunos días.

Está indicado el tratamiento de sostén, tranquilizando a las madres y explicándoles que la disforia es transitoria y probablemente debida a cambios químicos (disminución de progesterona). Deben ser controladas para detectar posibles alteraciones psiquiátricas más graves como depresión puerperal o psicosis.

• DEPRESIÓN PUERPERAL

En todos los aspectos esta depresión es similar a otras depresiones leves y graves que se desarrollan en cualquier momento. Se considera puerperal si comienza de 3 a 6 meses después del parto.

La prevalencia es del 8 al 15%, similar a la de las mujeres no embarazadas.

El factor de riesgo más importante es la historia personal de depresión previa al embarazo, anteparto o postparto. Hasta el 70% de las mujeres con depresión puerperal previa presentarán un episodio posterior.

La evolución natural es una mejoría gradual en los 6 meses posteriores. Las perspectivas de recuperación completa por lo general son buenas (90%). La mitad de las mujeres pueden presentar recurrencia en un parto posterior,

Se recomienda terapia psicosocial en las depresiones leves-moderadas y farmacoterapia en las severas. Es importante controlar los pensamientos de suicidio o infanticidio, la aparición de psicosis y la respuesta al tratamiento.

En una mujer con historia de depresión postparto, se recomienda iniciar farmacoterapia inmediatamente después del siguiente parto. En mujeres con riesgo aumentado se recomienda iniciar tratamiento tan pronto como se identifiquen cambios del humor.

• PSICOSIS PUERPERAL

Es el trastorno mental más grave del puerperio. Se estima que ocurre en 1-4 de cada 1.000 partos.

Se caracteriza por pérdida de contacto con la realidad, alternando con períodos de lucidez. También se observan síntomas de confusión y desorientación.

Existen dos tipos de mujeres susceptibles: las que tienen un trastorno depresivo, maníaco, esquizofrénico o esquizoafectivo subyacente, y las que tienen antecedentes de depresión o de un suceso vital grave en el último año.

El periodo máximo de comienzo de los síntomas psicóticos ocurre de 10 a 14 días postparto, pero el riesgo continúa elevado varios meses.

En la mayoría de los casos, las mujeres desarrollarán una enfermedad psicótica recurrente con recaídas en períodos no relacionados con la gestación.

BIBLIOGRAFÍA

- 2007 Up To Date. Depression in pregnant women.
- Williams obstetrica 21^a edición.
- Sivojelezova, A, Shuhiber, S, Sarkissian, L, y col. Citalopram use in pregnancy: prospective comparative evaluation of pregnancy and fetal outcome. Am J Obstet Gynecol 2005; 193: 2004.
- Kallen, B, Otterblad Olausson, P. Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect. Reprod Toxicol 2006; 21: 221.
- Kallen, B, Olausson, PO. Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect. Teratology 2006.

Parto y puerperio

CLORHEXIDINA Y POVIDONA YODADA

M. Arrue, L. Ibáñez

PRINCIPIOS GENERALES

Se denominan *antisépticos locales* a los productos antimicrobianos que se aplican de forma tópica a los organismos vivos con el fin de destruir los microorganismos o de inhibir su reproducción. La aplicación más frecuente es sobre la piel, mucosas y las heridas.

Los *desinfectantes* son sustancias que se emplean sobre objetos inanimados para destruir los microorganismos e impedir la infección.

Las medidas higiénicas y profilácticas de carácter tópico constituyen en la actualidad un arma insustituible para prevenir infecciones en un gran número de situaciones clínicas.

No todos los antisépticos eliminan todos los gérmenes, si bien los de una misma familia suelen mostrar una actividad parecida. Aunque con excepciones, el orden de resistencia de menor a mayor, es: bacterias grampositivas, bacterias gramnegativas, micobacterias, hongos, virus y esporas.

Los antisépticos más utilizados son los alcoholes, las biguanidas (clorhexidina) y los compuestos yodados con predominancia de estos dos últimos.

ESTUDIOS SOBRE EL USO DE LA CLORHEXIDINA EN EL PARTO

La clorhexidina es una clorofenilbiguanida que presenta un espectro antimicrobiano amplio. A pH entre 5 y 8 es muy eficaz frente a bacterias grampositivas (a concentraciones de 10 microgramos/ml) y gramnegativas (50 microgramos/ml), si bien hay diferencias entre distintas bacterias; así, la mayoría de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital puede ser resistente a 50 microgramos/ml. Impide la germinación de las esporas, aunque no las mata; tampoco es virucida. Su actividad disminuye algo si existen proteínas, sangre y materia orgánica.

Tomamos como referencia un meta-análisis recientemente publicado por la ACOG en el que se estudian y describen las propiedades de este antiséptico. Las conclusiones que se derivan de esta revisión han de ser divididas en dos grandes bloques: las que hacen referencia a estudios realizados en países desarrollados y los que aluden a los países en vías de desarrollo. Y es que aunque la morbi-mortalidad fetal y neonatal es un problema persistente, éste excede 10 veces en los países en desarrollo.

• **Objetivos**

El objetivo del meta-análisis es determinar la potencia de la clorhexidina para reducir los resultados adversos que pueden derivar de complicaciones infecciosas en el embarazo. Especialmente en los países en vías de desarrollo, donde la mortalidad neonatal es muy alta, sobre todo en la primera semana de vida de los recién nacidos y debido en gran parte a infecciones respiratorias provocadas por bacterias gran negativas del canal del parto (*Klebsiella pneumoniae*, *E.coli*...).

• **Fuente y métodos de selección**

Como fuente de información se estudiaron todos los artículos publicados en lengua inglesa relacionados con el uso de la clorhexidina en humanos desde enero de 1950 hasta octubre de 2005 (Medline). De éstos, se han seleccionado los que proponían el uso de la clorhexidina como tratamiento vaginal antiséptico, a excepción de los que estudiaban su uso para evitar la trasmisión del VIH, para lo que la clorhexidina carece claramente de eficacia.

• **Resultados**

1. *Propiedades antibacterianas*

La clorhexidina es una molécula altamente catiónica de la familia de las biguanidas originalmente desarrollada en los años 40 como tratamiento potencial para la malaria. Aunque nunca se usó para ello, en los últimos 50 años ha sido ampliamente utilizada como antiséptico. Debido a su naturaleza catiónica, se une a cualquier sustrato orgánico de carga negativa. Así se une con gran afinidad a la pared celular de los microorganismos, provoca un desequilibrio osmótico rompiendo la membrana citoplasmática que conlleva la muerte celular.

La CIM típicas son de microgramos por mililitro, aunque las concentraciones clínicas utilizadas son de mg/ml, es decir 1.000 veces mayores que lo realmente necesario.

Su acción es rápida y presenta un alto índice de adhesividad residual o permanencia en la piel, lo que favorece el mantenimiento y la duración de su actividad.

2. *Perfil de seguridad*

El potencial tóxico y alergénico de la clorhexidina es muy bajo. A pesar de su amplia distribución de uso durante décadas, sólo han sido descritos casos aislados de ana-

filaxia o reacciones alérgicas. En casos de administración intravenosa accidental no se han descrito efectos adversos. Sólo se ha observado toxicidad tras la aplicación directa de 5 g/l de clorhexidina disueltos en 70% de etanol directamente sobre tejido nervioso. Todos los estudios realizados en animales han demostrado total ausencia de teratogenicidad, incluso tras largos períodos de uso.

3. Perfil de resistencias

Incluso tras exposiciones frecuentes y prolongadas, hay muy pocos organismos que desarrollen una resistencia completa a la clorhexidina. Según algunos artículos odontológicos, el uso diario y prolongado en el tiempo de este antiséptico selecciona serotipos resistentes en la familia de *Str. Sanguis* (organismo relacionado con endocarditis).

4. Disponibilidad y coste

Este antiséptico está disponible en todo el mundo. La forma más común de solución es el digluconato y se prepara al 20% para luego diluirla con agua o suero salino. Debido a que se utiliza en muy bajas concentraciones, se estima que cada aplicación pueda costar entre 0,03 y 0,08 céntimos.

5. Recolonización bacteriana tras aplicación

Este fenómeno varía según la parte del cuerpo en la que se aplica la concentración utilizada, el volumen y el tipo de preparación empleados y la duración del tratamiento.

Por ejemplo, vaginas de mujeres no embarazadas lavadas durante 7 días con 180ml de clorhexidina al 0,5% tardaron 37 días en recuperar la flora habitual.

Estudios en los que se aplicaba 1 dosis de clorhexidina al 0,2% en mujeres con cultivo positivo para STC grupo B, revelan disminuciones importantes en el recuento de colonias de este organismo durante cuatro días. No se detectó crecimiento de la bacteria en cultivos durante la primera hora post-aplicación.

Por el contrario, cuando Dykes y colaboradores realizaron un lavado íntegro con clorhexidina al 0,5%, ésta fue indetectable en vagina a las 3-4 horas debido al crecimiento bacteriano.

6. Diferentes preparaciones

En los estudios de tratamiento vaginal, la clorhexidina ha sido usada como acetato, diacetato, gluconato y digluconato, bien en soluciones salinas o acuosas, como gel o como crema.

Tras un estudio de Wilson y colaboradores se concluyó que la concentración del 1% era la máxima tolerada por las mujeres. En esta revisión, parece que las concen-

traciones que van de 0,2% al 1% son las apropiadas para uso vaginal, aunque no se ha determinado aún la concentración óptima.

7. Absorción sistémica

Todos los estudios informan de pequeños porcentajes de absorción sistémica, siendo ésta más frecuente con disoluciones alcohólicas. Sin embargo, la mayor frecuencia de aplicaciones no aumenta la absorción y no se han registrado efectos adversos ni en madre ni en recién nacidos en los casos descritos de absorción sistémica.

• Conclusiones

1. Estudios en países desarrollados

El objetivo principal es estudiar la disminución de la infección neonatal por SGB y la de la morbilidad de infección materna. La mayoría de los estudios se realizaron en Escandinavia donde se registran las tasas de mortalidad infantil más bajas del mundo, pero paradójicamente también una de las tasas de portadoras de SGB más altas. Esto concuerda con el hecho de que el SGB juega un papel importante en la mortalidad perinatal escandinava.

Una revisión en países desarrollados revela que:

Aproximadamente un 20% de las madres son portadoras de SGB y, sin tratamiento, un 50% de éstas lo transmite a los recién nacidos. En total, 1-3 de cada 1.000 recién nacidos desarrollan sepsis por SGB.

Muchos de los estudios, aunque no todos, refieren una reducción importante en la transmisión de SGB madre-hijo después del uso vaginal de clorhexidina. Al ser comparado su uso con la administración de ampicilina oral materna, la tasa de transmisión resultaba equivalente. Incluso se detectó que la transmisión de *E. coli* al recién nacido era menor con clorhexidina que con tratamiento antibiótico (1,8% frente a un 7,4% con $P=0,04$).

Teniendo en cuenta que la tasa de sepsis neonatal entre los RN colonizados es de 1/200, diferentes estudios se han centrado en la utilidad de la clorhexidina vaginal para disminuir la frecuencia de sepsis neonatales. Ninguno de estos estudios ofrece diferencias significativas, lo que sugiere que en países desarrollados como los escandinavos los beneficios de su uso son bastante reducidos y se necesitarían estudios de tamaño inmenso para conseguir datos estadísticamente significativos en la reducción de la sepsis neonatal.

2. Estudios en países en vías de desarrollo

Biggar/Taha realizaron un estudio en un hospital de Malawi con 6.965 pacientes con resultados prometedores.

El tratamiento consistió en lavados vaginales con clorhexidina al 0,25% tras cada tacto vaginal y un lavado del recién nacido nada más nacer. Este procedimiento se llevó a cabo en todos los partos realizados durante tres meses y los resultados se compararon con los conseguidos en otros 3 meses durante los cuales no se realizaron lavados.

Se detectaron disminuciones significativas en ingresos neonatales, sepsis neonatales, mortalidad precoz neonatal así como en la duración de la estancia hospitalaria materna.

Baker y col. en Egipto, continuando con el diseño y pauta de estudio de Malawi con 4.415 mujeres, también encontraron una disminución significativa en las tasas de hospitalización materna y neonatal debida a sepsis, así como mortalidad neonatal por infección.

De todas formas, ninguno de los estudios realizados en los países en vías de desarrollo era randomizado. Por ello, el meta-análisis sugiere que convendría realizar más estudios al respecto, randomizados, para obtener mejores y más precisos resultados; no sólo para confirmar el mencionado potencial de mejora en los resultados perinatales, sino también para publicar y unificar la concentración, posología y tipo de solución óptimas.

ESTUDIOS SOBRE EL USO DE LA POVIDONA YODADA EN EL PARTO

Entre los compuestos yodados que existen, la povidona yodada es la que más ampliamente se conoce como antiséptico. Se emplea, al igual que la clorhexidina, en diversos preparados y concentraciones para el lavado de manos del personal sanitario, cepillamiento quirúrgico, desinfección de la piel antes de operar, inyectar o aspirar, para la limpieza de pequeños cortes, heridas o rozaduras... la actividad antiséptica cesa cuando el producto se seca sobre la piel o en las ropas.

Su eficacia protectora, comparada con otros productos -como las soluciones de yodo o la clorhexidina- varía en función de los objetivos que se pretendan, de los gérmenes que se desea eliminar y de la forma de utilización: la clorhexidina, de todas formas, parece ser más eficaz que la povidona yodada frente a bacterias grampositivas, pero menos frente a las gramnegativas.

En un trabajo publicado por el departamento japonés de pediatría (diciembre del 95) se concluye que el uso de la povidona yodada como antiséptico durante el parto se asocia con una hipertirotropinemia transitoria neonatal, en la que además la lactancia materna podría tener un papel importante. Y es que parece que el yodo que contiene este antiséptico se elimina también por la leche materna. Por eso, en este trabajo se recomienda que la povidona yodada no sea usada en el periparto.

A esta misma conclusión llega el departamento italiano de pediatría en un trabajo publicado un año después (octubre del 96). En este estudio se investiga si existe supresión de la función tiroidea en los niños con bajo peso al nacimiento debido al yodo de la povidona. Se observa que los recién nacidos que han sido expuestos a los compuestos yodados (tanto la povidona como las soluciones de yodo) presentan alteraciones de la función tiroidea: se

produce hipotiroidismo primario, como mecanismo de defensa del propio tiroides, y secundariamente se eleva el TSH. Por eso, dice el estudio, que es recomendable que siempre que sea posible se evite la exposición a los compuestos yodados en los recién nacidos de bajo peso.

Finalmente, existe otro estudio, más antiguo (es de septiembre del 89), quizás el más interesante, publicado por el departamento de pediatría de un hospital de Australia. En éste se estudió la función tiroidea de los recién nacidos de muy bajo peso (aquellos que pesan menos de 1.500 g) ingresados en unidades de cuidados intensivos de dos hospitales. Uno de ellos usaba antisépticos de la familia de los compuestos yodados de forma rutinaria; el otro, la clorhexidina. Se monitorizaron durante el primer mes de vida la excreción urinaria de yodo, así como los niveles séricos de TSH y T4. Se observó que los niveles de yodo excretados eran dramáticamente mayores en los 54 neonatos expuestos a la povidona (casi 50 veces mayores). A los quince días de vida, el 25% de los expuestos al yodo tenían un TSH mayor 20 mUI/l, mientras que en el otro grupo ningún neonato presentaba estos niveles. Así mismo, los niveles de T4 en este 25% de los recién nacidos eran, como cabía esperar, muy bajos. Por lo tanto, este estudio concluye también que la exposición y absorción de yodo puede causar hipotiroidismo en los recién nacidos en un período, además, que se considera crítico para el desarrollo neurológico. Así pues, recomienda este estudio, que se evite el uso rutinario de estos compuestos yodados, siempre que sea posible.

ESTUDIOS SOBRE EL USO DE LA POVIDONA YODADA EN LA CESÁREA

Un primer trabajo publicado por el departamento de obstetricia y ginecología de Carolina en el año 2001 estudió si la preparación vaginal con povidona yodada antes de la cesárea disminuía o no la incidencia de las infecciones y morbilidad del postparto: la fiebre (definida como temperatura mayor de 38°C) endometritis (fiebre con ablandamiento uterino e inicio de antibioterapia intravenosa) y la dehiscencia de sutura (disrupción de la incisión abdominal que requiriera tratamiento). Los resultados fueron que la povidona yodada no disminuía el riesgo de ninguna de estas tres complicaciones, por lo que se concluyó que este antiséptico no tenía ningún efecto en los mismos.

Sin embargo, otro trabajo publicado apenas hace un año, en octubre de 2005, por el departamento de obstetricia y ginecología de Illinois obtuvo unos resultados algo diferentes del estudio que acabamos de comentar. El objetivo de este estudio era básicamente el mismo, es decir, determinar si la preparación vaginal con la povidona yodada antes de la cesárea disminuía o no la incidencia de la morbilidad tras la operación. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la fiebre y la dehiscencia de sutura entre los dos grupos. Sin embargo, se encontró que el 7% de las mujeres que recibían tratamiento preoperatorio con la povidona padecían endometritis tras la cesárea, mientras que en el grupo control el porcentaje era del 14,5%; y esta diferencia resultó estadísticamente significativa. Por ello, este estudio concluye que, aunque la povidona no parece alterar los resultados postoperatorios en cuanto a la fiebre ni la dehiscencia, sí parece disminuir la incidencia de endometritis en las mujeres tratadas con anterioridad con povidona.

ANTISÉPTICOS EN LA HISTERECTOMÍA VAGINAL: POVIDONA YODADA VS CLORHEXIDINA

Las complicaciones con infecciones de la histerectomía siguen siendo muy comunes a pesar del uso de antibióticos profilácticos. La mayoría de estas infecciones son causadas por la contaminación del área por organismos colonizadores de la vagina que no llegan a ser controlados por métodos efectivos de antisépsis preoperatorio. Un trabajo publicado por el departamento de obstetricia y ginecología canadiense en el año 1997 hace una revisión de toda la literatura encontrada sobre este tema. En sus conclusiones dice que tras una investigación exhaustiva de la literatura no se encontraron estudios randomizados concluyentes y que la mayoría de los trabajos revisados tenía problemas metodológicos severos que limitaban su interpretación. De todas formas, sugería que la aplicación de povidona yodada vaginal al inicio de una histerectomía abdominal tenía unos resultados suficientemente prometedores como para justificar investigaciones posteriores.

Así, en febrero del año pasado se publicaron los resultados de un estudio randomizado que comparaba la eficacia de la povidona yodada con la de la clorhexidina como antisépticos en una histerectomía vaginal. Los resultados fueron los siguientes: no se encontraron diferencias en cuanto a la edad, raza, IMC, paridad, tiempo operatorio y otros factores exógenos entre los dos grupos. Sin embargo, el 63% de las muestras recogidas del grupo que fue tratado con povidona yodada se clasificó como contaminada (mayor o igual a 5.000 UFC), mientras que en el grupo que fue tratado con clorhexidina sólo el 22% estaba contaminado (p menor de 0,003; RR:6.12; IC:95%). Por lo tanto, este estudio concluye que la clorhexidina es más efectiva que la povidona yodada para disminuir el número de colonias que se encuentran en el campo operatorio de la histerectomía vaginal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lawn JE, Cousens S, Zupan J; The Lancet Neonatal Survival Team. Neonatal. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005; 365:891-900.
2. Stoll BJ. The global impact of neonatal infection. *Clin Perinatol* 1997;24:19-31.
3. Goldenberg RL, Jobe AH. Prospects for research in reproductive health and birth outcomes. *JAMA* 2001;286:633-9.
4. Goldenberg RL. Factors influencing perinatal outcomes. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1038:227-34.
5. Naeye RL, Safari N, Judge D, Gilmour D, Marboe C, Amniotic fluid infections in an African city. *J Pediatr* 1977;90:965-70.
6. Axemo P, Ching C, Machungo F, Osman NB, Bergstrom S. Intrauterine infection and their association with stillbirth and preterm birth in Maputo, Mozambique. *Gynecol Obstet Invest* 1993;35:108-13.

ENCEFALOPATÍA NEONATAL Y PARÁLISIS CEREBRAL

Jone Paredes Goenaga

INTRODUCCIÓN

Pese a los avances en la medicina obstétrica y neonatal, sigue existiendo confusión cuando se plantea el concepto de asfixia perinatal. Dado que la parálisis cerebral es la secuela más importante en los recién nacidos supervivientes a una asfixia, durante muchos años se han asociado erróneamente ambas entidades. A continuación se pretenden esclarecer dichos conceptos y repasar los elementos necesarios para la vigilancia intraparto adecuada.

CONCEPTOS

Parálisis cerebral

La parálisis cerebral (PC) consiste en un grupo heterogéneo de síndromes clínicos no progresivos que se caracterizan por una disfunción motora y postural. Está causada por múltiples noxas que dañan el cerebro en desarrollo. Aunque no es progresivo, las lesiones neuropatológicas y sus manifestaciones clínicas puede variar durante la maduración cerebral. Según el tipo de disfunción se clasifica en espástica, discinética o atáxica, y según la afectación de extremidades, en cuadriplejia (asociada a retraso mental y convulsiones), diplejia, coroatetosis y formas mixtas. La prevalencia precisa de PC es desconocida. En un informe sobre los nacimientos en Europa entre los años 1980 y 1990, el ratio era de 2,08 casos por 1.000 nacidos vivos. La prevalencia aumenta a medida que disminuye la edad gestacional y el peso al nacimiento. Como se ha dicho anteriormente, es multifactorial y la etiología es identificable en un bajo porcentaje de casos.

Encefalopatía neonatal

La encefalopatía neonatal (EN) es un síndrome heterogéneo caracterizado por síntomas de disfunción del SNC en neonatos nacido cerca de término o a término. Un niño con EN, puede presentar alteraciones del nivel de conciencia, convulsiones, anormalidad en el tono y reflejos, apnea y dificultad para la alimentación. Al no haber consenso en la definición, tampoco lo hay en los informes realizados, por lo que la incidencia depende de los criterios utilizados y varía entre un 2 y 9 por 1.000 nacidos a término. A pesar de que tradicionalmente se atribuía su desarrollo a un evento de hipoxia-isquemia intraparto, se sabe que existen causas previas al parto.

Tabla 1: Factores de riesgo relacionados con el desarrollo de EN

Anteparto	Intraparto
CIR, preeclampsia severa, postérmino, inserción anómala de la placenta, enfermedad tiroidea materna	Occipitosacra persistente, fiebre intraparto, CST urgente, instrumental, eventos urgentes (DPPNI, rotura uterina...)

El estudio más completo sobre este aspecto realizado por Badawi y col. describe la existencia de factores anteparto en el 69% de los casos, factores anteparto e intraparto en el 25% y factores intraparto exclusivamente en el 4% de los casos de EN.

La EN puede desarrollarse debido a hipoxia-isquemia (denominándose en este caso como encefalopatía hipóxico-isquémica), alteraciones metabólicas del feto (alteraciones en el metabolismo de aminoácidos, hiporammonemia, hiperglucemia...), alteraciones genéticas o cromosómicas (síndrome de Prader-Willi), hemorragia cerebral (por traumatismos del parto, malformaciones vasculares congénitas...), factores tóxicos maternos (ADT, ISRS, narcóticos, barbitúricos...).

Clínicamente se define como leve, moderada o severa según los siguientes hallazgos:

- EN leve: hiperalerta, aumento de la excitabilidad, tono normal y sin convulsiones.
- EN moderada: disminución del tono, disminución de movimientos, convulsiones.
- EN severa: estupor, flacidez, ausencia de reflejos primitivos, convulsiones.

Esta clasificación clínica sirve como predictor del pronóstico. Los casos de EN leve evolucionan favorablemente sin desarrollar secuelas; los moderados tienen secuelas en un 20-35% de los casos, aunque si la evolución es buena a la semana, puede que no desarrollen secuelas a largo plazo; por último, en las EN severas la mortalidad es del 75% y los que sobreviven, lo hacen con secuelas en prácticamente el 100% de los casos.

La morbilidad debida a la EN puede ser leve, como alteraciones en el aprendizaje o déficit de atención; o severa, como PC, epilepsia, alteraciones visuales severas y alteraciones severas en la cognición y el desarrollo.

ASFIXIA FETAL

La asfixia fetal o intrauterina se refiere al fallo del intercambio gaseoso normal en el feto, cuando éste depende todavía de la placenta. Debe quedar reservado a situaciones que impliquen hipoxia, acidosis y acidemia.

El análisis de la sangre del cordón umbilical obtenida inmediatamente tras el parto es la prueba más objetiva para determinar el estado metabólico del feto al nacimiento.

No existe consenso acerca de las indicaciones de este análisis, pero parece razonable recomendar la obtención de muestra arterial del cordón en todos los partos con factores de riesgo, aunque según la RCOG debe considerarse su uso sistemático. Algunos autores recomiendan la toma tanto de muestra arterial como de venosa para evitar así equívocos, sobre todo en situaciones como CST urgente, bajo Apgar a los 5 minutos, RCIUR, alteración en el trazado de FCF, enfermedad tiroidea materna, fiebre intraparto y gestaciones múltiples.

Inmediatamente tras el parto, se debe pinzar el cordón para la obtención de una muestra arterial para el estudio ácido-base del feto. Si se demora el pinzamiento, la difusión gaseosa y el metabolismo pueden alterar los valores. Una vez pinzado el segmento de cordón, las cifras permanecen estables durante 60 minutos. En el caso de que no se puedan obtener muestras del cordón, los vasos de la superficie coriónica de la placenta ofrecen resultados aceptables. Los vasos son fáciles de reconocer, ya que las arterias siempre cruzan por encima de las venas.

Los parámetros analizados son el pH, PO₂, PCO₂ y exceso de bases. Los más útiles son el pH y el exceso de bases. Los valores normales son similares tanto en prematuros, como en fetos a término. En la tabla 2 se citan los valores normales de pH.

Tabla 2: Valores normales de pH de cordón umbilical en fetos pretérmino y a término.

	Media	P5	P95
Pretérmino	7,28	7,14	7,40
A término	7,27	7,15	7,38

La cuestión importante para el clínico esa saber cuál es el umbral a partir del cual la acidosis metabólica deriva en aumento de la morbilidad fetal. La cifra de corte exacta que define la acidemia significativa es desconocida, pero se considera como umbral de acidemia patológica el pH de 7,00. Pero se debe resaltar que la mayoría de neonatos con estas cifras se recuperan sin problema alguno. El pH menor de 6,90 es más predictivo de morbilidad neonatal. El déficit de bases o el exceso de bases negativas es un indicador del componente metabólico de la acidemia y una de las variables más importantes para predecir la morbilidad neonatal. Low y colaboradores propusieron un sistema para predecir la encefalopatía neonatal, según la cifra de exceso de bases de la sangre extraída del cordón umbilical. Definieron el exceso de bases en leve entre -4 y -8 mmol/L, moderado entre -8 y -12, y severo a partir de -12. Observaron las complicaciones del SNC, cardiovasculares, respiratorias y renales. Las complicaciones aumentaban sustancialmente a partir de -12 mmol/L de exceso de bases. El 10% de neonatos con estas cifras desarrolló una encefalopatía moderada o severa. Este porcentaje aumentaba hasta una 40% si el exceso de bases era superior a -16.

La principal limitación de esta prueba es que no discierne entre las alteraciones primarias de feto o placenta o los efectos indirectos de la acidosis materna. A su vez, pueden pasar inadvertidos procesos asfícticos previos o aquellos que no son globales.

La prevalencia de asfixia moderada o severa en neonatos a término es de 3,75 por 1.000 nacidos vivos. A pesar del importante nivel de acidemia, la mayoría de los fetos no sufren daños, por lo que la incidencia global de encefalopatía neonatal debida a asfixia en el parto, en ausencia de factores preparto favorecedores es de 1,6 por 10.000, por lo que la parálisis cerebral causada por asfixia intraparto es poco probable y queda restringido a accidentes intraparto inevitables.

La Task Force Internacional de Parálisis Cerebral y la Task Force de Encefalopatía Neonatal y Parálisis Cerebral de la ACOG han definido los criterios agudos intraparto suficientes para justificar el desarrollo posterior de parálisis cerebral (ver tabla 3):

Tabla 3: Criterios para establecer la relación entre asfixia perinatal y parálisis cerebral

CRITERIOS ESENCIALES Y SUFICIENTES (se deben encontrar todos)	CRITERIOS QUE COLECTIVAMENTE SUGERIRÍAN LA CERCANÍA DEL PROCESO CAUSAL AL PARTO (0-48H) PERO QUE NO SON ESPECÍFICOS PARA ESTABLECER LA RELACIÓN
<ul style="list-style-type: none"> Evidencia de acidosis metabólica en sangre arterial de cordón umbilical tras el parto (pH < 7,0 y exceso de bases > -12) Inicio precoz de una encefalopatía neonatal moderada o severa en un RN de ≥ 34 semanas Parálisis cerebral del tipo cuadriplejia espástica o discinesia Exclusión de otras causas identificables: prematuridad, traumas, RCIU, cípodoálica, coagulopatías maternas/fecales, infecciones, alteraciones cromosómicas o congénitas 	<ul style="list-style-type: none"> Un evento hipóxico centinela que ocurre inmediatamente antes o durante el parto: rotura uterina, prolapsode cordón, DPPNI, embolia LA, PCR materna, exanguinación fetal Bradicardia severa y repentina con ausencia de variabilidad, junto a deceleraciones tardías o variables persistentes, habitualmente tras el episodio hipóxico centinela si el patrón CTG previo era normal Test de Apgar 0-3 a los 5 minutos Inicio de afectación multisistémica en las primeras 72 horas Estudio de imagen demostrativo de anormalidad cerebral aguda no focal

MONITORIZACIÓN FETAL INTRAPARTO

Los factores implicados en el desarrollo de la lesión hipóxica son numerosos, de tal forma que la relación entre la acidosis metabólica y el daño cerebral es compleja. Además, muchas lesiones se deben a factores previos al parto. No obstante, la vigilancia fetal intraparto debe detectar las situaciones de riesgo para mejorar los resultados perinatales.

Valoración de la FCF

El uso de monitorización fetal electrónica sistemática intraparto ha demostrado una reducción significativa de las convulsiones neonatales, sin influir en las tasas de mortalidad perinatal y a expensas de un aumento de los partos operatorios.

En las gestantes de bajo riesgo, es posible realizar el control mediante la auscultación intermitente de la FCF, siempre que cada matrona tenga bajo su supervisión una única gestante. La auscultación debe realizarse cada 15-30 minutos en la fase activa, y cada 5-15 minutos en el expulsivo, y debe abarcar como mínimo el periodo entre dos contracciones. Dado que este tipo de control es aplicable en pocas ocasiones, en general se suele realizar monitorización fetal electrónica.

En la tabla 4 se describen los patrones de FCF sugerentes de RPBF.

Tabla 4: patrones de FCF sugerentes de RPBF

- Línea basal 100-120 lpm sin reactividad
- Línea basal < 100 lpm
- Taquicardia > 160 lpm sin variabilidad
- Disminución de variabilidad (< 5 lpm durante > 30 min)
- Aumento de variabilidad (> 25 lpm durante > 30 min)
- Patrón sinusoidal
- Deceleraciones variables ligeras/moderadas >30 min o con las siguientes características:
 - Disminución de FCF de 70 lpm o descenso hasta 70 lpm durante > 60 seg
 - Recuperación lenta de la línea de base
 - Ascenso secundario prolongado
 - Variabilidad disminuida
 - Deceleración en W
 - Ausencia de aceleración previa o posterior.
- Deceleraciones tardías: ≥ 1 cada 30 min o que persisten > 15 min en >50% de las contracciones
- Deceleraciones prolongadas recurrentes (≥ 2 deceleraciones de <70 lpm durante >90 seg en 15 min) sin relación con la dinámica uterina.

La cardiotocografía tiene una sensibilidad del más del 95%, pero es muy poco específica, por lo que tiene una alta tasa de falsos positivos. En el caso de encontrarnos con un registro no tranquilizador, se deben realizar pruebas añadidas para determinar el estado fetal. Se recomienda el estudio del pH fetal, pero existen otras técnicas, como la pulsioximetría y la electrocardiografía.

Respuesta a la estimulación fetal

Los fetos que responden con una aceleraciones a la estimulación de cuero cabelludo o a la estimulación vibroacústica tiene poca probabilidad de estar en acidosis. Por el contra-

rio, la ausencia de respuesta predice pobremente la presencia de acidosis. Es, por tanto, una prueba con alto VPN, pero muy bajo VPP.

Pulsioximetría fetal

Esta técnica, mediante un sensor colocado preferentemente en la mejilla fetal, permite la monitorización continua de la saturación de oxígeno en el feto. El umbral crítico se sitúa en SpO₂ del 30%. Un valor por debajo de este umbral tiene una precisión similar que el pH de cuero cabelludo < 7,20, para diagnosticar acidosis. La duración del SpO₂ bajo también tiene su importancia: no se observan disminuciones >0,05 del pH de cabeza salvo que la saturación esté por debajo de 30 durante más de 10 minutos. Por último, una SpO₂ < 10% requiere una finalización inmediata del parto.

La pulsioximetría es un método que requiere mejoras técnicas. No es aplicable en todos los casos, dado su elevado coste, pero puede ser usado en aquellos casos de registro de FCF no tranquilizador para realizar una monitorización continua, ya que mejora la especificidad de la vigilancia. Además es útil en los fetos con arritmia, en los que el registro de FCF no es valorable. No obstante, no sustituye al análisis bioquímico fetal, porque éste último es más concluyente.

Análisis del ECG fetal

Basándose en que el corazón y cerebro fetales son sensibles a la hipoxia de forma similar, mediante un electrodo colocado en el cuero cabelludo, el aparato (STAN®) analiza de forma continua el segmento ST. Su coste y el hecho de ser una técnica invasiva desaconsejan su uso sistemático. Se indica su uso cuando hay cambios alarmantes en el trazado de la FCF y siempre en gestaciones por encima de las 36 semanas. En un estudio realizado sobre 4966 gestantes en el que se comparó la vigilancia con registro de FCF y la vigilancia añadiendo el ECG, se demostró una disminución significativa de la acidosis metabólica, los partos operativos y una tasa menor, sin significación estadística, de encefalopatías neonatales. En las pautas de actuación clínica del STAN no se contempla la necesidad de determinar el pH fetal antes de tomar una decisión, pero algunos autores mantienen en el protocolo de actuación el análisis ácido-base hasta que se validen los resultados del análisis de ECG.

Monitorización bioquímica

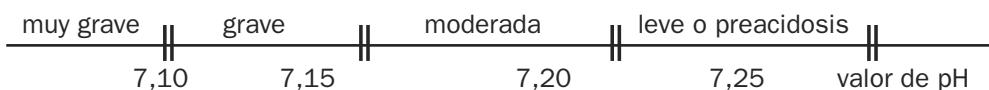
La finalidad del estudio ácido-base del feto es disminuir el alto porcentaje de falsos positivos de la vigilancia de FCF fetal. Aunque su tasa de falsos positivos es del 6% y se trate de una técnica invasiva y de monitorización discontinua, es el modo más preciso de determinar el estado fetal intraparto. En caso de patrón de FCF fetal no tranquilizador (ver tabla 4) o SpO₂ < 30%, debe determinarse el estado ácido-base fetal. Los parámetros útiles son: pH, PO₂, PCO₂ y déficit de bases. Los valores normales de estos parámetros se especifican en la tabla 5.

Tabla 5: valores normales del equilibrio ácido-base fetal

Parámetro	Valores normales
pH	Dilatación 7,25-7,45 Expulsivo 7,20-7,45
PO2	15-25 mmHg
PCO2 Excesos bases	30-70 mmHg entre -12 y +5

A continuación se expone la intensidad y tipos de acidosis fetal:

- Intensidad:



- Tipo:

Tipo de acidosis	pH	PCO2	Exceso de bases
Respiratoria (mejor pronóstico)	< 7,25	> 60	Entre -12 y +5
Metabólica (peor pronóstico)	< 7,25	40-50	< -12
Mixta (pronóstico incierto)	< 7,25	> 60	< -12

De acuerdo con las recomendaciones del Grupo de Trabajo sobre la asistencia al parto y puerperio normal de la Sección de Medicina Perinatal de la SEGO, la conducta obstétrica a seguir en el análisis ácido-base del feto es la siguiente:

- Si pH ≥ 7,25, no es necesario repetir. Si persiste la alteración del registro de la FCF, se debe repetir en 15 minutos.
- Si pH es 7,20-7,24 fuera del expulsivo, debe repetirse en 15 minutos. Ante la persistencia de valores prepatológicos debe finalizarse la gestación en el plazo de 1 hora. La utilización de beta-miméticos pueden facilitar la recuperación fetal.
- Si pH < 7,20 se debe extraer al feto por la vía más rápida.

En el caso de la existencia de deceleraciones variables, el exceso de bases puede incrementarse en 1 mmol/L en 30 minutos; en caso de deceleraciones tardías y atípicas, este incremento puede darse en 6-15 minutos; y en bradicardias severas, debidas a rotura uterina, DPPNI y eventos agudos de índole similar, el exceso de bases se incrementa en 1 mmol/L cada 2-3 minutos.

En la práctica clínica, aun contando con un estudio ácido-base, es preciso realizar una valoración global y personalizada de la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Documento sobre encefalopatía neonatal y parálisis cerebral. SEGO.
2. Etiology and pathogenesis of neonatal encephalopathy. Wu, Y. UpToDate, version 15.1, april 2005.
3. Clinical features, diagnosis and treatment of neonatal encephalopathy. Wu, Y. UpToDate, version 15.1, july 2006.
4. Epidemiology and etiology of cerebral palsy. Miller, G. UpToDate, version 15.1, november 2006.
5. Monitorización fetal intraparto. Prosegó 2004.
6. Umbilical cord blood acid-base analysis. Yeomans, E. UpToDate, version 15.1, december 2006.
7. Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. ACOG Committee Opinion, number 348, november 2006.
8. Aspectos médico-legales de la asistencia al parto. L. Cabero. Ed: panamericana 2004.

FASCITIS NECROTIZANTE Y SHOCK TÓXICO POR ESTREPTOCOCO DEL GRUPO A TRAS PARTO VAGINAL

Marina Navarro López, Arantzazu Murgiondo Hurtado de Saracho

CASO CLÍNICO

Mujer de 34 años sin antecedentes personales de interés y con historia obstétrica de cesárea por presentación podálica del primer gemelo.

Segunda gestación gemelar con reducción embrionaria espontánea y posterior evolución sin complicaciones. El cultivo vagino-rectal fue negativo para *Streptococcus agalactiae*.

En la semana 39 +2 de gestación, se realiza parto instrumental (espártulas) por bradícardia fetal durante el expulsivo. Su permanencia en paritorio fue de 6 h, sin presentar complicaciones intraparto.

En la revisión del cérvix y canal vaginal no se objetivan desgarros. Posteriormente se realiza sutura de episiotomía con medidas de asepsia habituales y es trasladada a planta afebril, normotensa y con buen estado general.

A las pocas horas, refiere empeoramiento del estado general con escalofríos, mareo y dolor perineal. En la exploración física presenta mínimo edema vulvar sin colecciones hemáticas ni purulentas susceptibles de drenaje. El útero se encuentra bien contraído y la paciente se mantiene afebril. No presenta alteraciones analíticas (5.440 leucocitos postparto; 6.600 leucocitos preparto).

En el 2º día postparto, aumenta el dolor perineal con secreción maloliente de la episiotomía; en extremidades inferiores presenta livideces con zonas de mala perfusión y frialdad distal; analíticamente se objetiva leucopenia (2.090 leucocitos), plaquetopenia (47.000 plaquetas), coagulopatía (INR 1,39) y procalcitonina superior a 10 ng/ml. Se realiza ecografía

que descarta presencia de restos intracavitarios e informa de integridad del esfínter anal sin áreas de hematoma o necrosis. Con diagnóstico de sepsis grave, se decide su ingreso en el servicio de cuidados intensivos.

Inicialmente es tratada con clindamicina y meropenem i.v. y se retira la sutura de la episiotomía. Con el resultado de hemocultivo positivo a *Streptococcus pyogenes*, se añade penicilina G sódica i.v. En las siguientes horas la evolución es catastrófica hacia un fracaso multiorgánico con hipotensión, taquipnea, anuria y trombopenia extrema (7.000 plaquetas). Ante la sospecha de foco infeccioso en episiotomía, se realiza bajo anestesia limpieza y desbridamiento llegando a musculatura pélvica. Al tercer día del ingreso en la UCI, aparece leucocitosis severa (19.000-39.000). Lentamente inicia recuperación de la función renal, intestinal, hepática y hemodinámica.

Tras 14 días en la unidad de cuidados intensivos, es trasladada a planta de ginecología con fiebre, insuficiencia renal leve, alimentación oral y sin necesidad de oxigenoterapia. La evolución de la herida es buena. Las lesiones de hipoperfusión en extremidades inferiores finalmente se limitan a nivel de los pulpejos del 2º, 3º y 5º dedo del pie derecho, evolucionando favorablemente sin precisar tratamiento. En la analítica presenta 17.000 leucocitos, 352.000 plaquetas, creatinina 3,35 e INR normalizado.

Se mantiene el tratamiento antibiótico i.v. con penicilina G Na 3 millU/8h y clindamicina 600/8h; a los 7 días se retira la penicilina y se añade imipenem 0,5 i.v. c/6h. Se realizan curas locales con suero fisiológico y yodo.

La evolución del cuadro es tórpida con febrícula persistente. Se realizan ecocardiograma y ecografía abdominal y ginecológica sin objetivarse patología. En radiografía de tórax, presenta derrame pleural con cultivo de líquido negativo. En el TAC abdomino-pélvico se objeta permeabilidad de ambas venas ováricas y cambios inflamatorios difusos de la grasa perirectal. La RM informa de signos de fascitis y celulitis a nivel de ambas fosas isquiorectales y fascia perirectal, objetivándose una colección de 4x3x2 cm adyacente a istmo uterino. Los cultivos de orina, sangre y esputo de punta de catéter, son negativos junto a las pruebas serológicas.

Tras 46 días, es dada de alta con tratamiento antibiótico (amoxi-clavulánico oral y clindamicina i.m.). En revisión mensual refiere dolor en glúteo derecho, apreciándose en TAC una colección líquida en dicha localización. Se procede a la punción y vaciamiento, extraéndose material de aspecto hemático cuyo cultivo posterior resulta negativo.

A los 5 meses del parto, la paciente no presenta secuela alguna a nivel sistémico y la cicatrización de la episiotomía es completa, sin defectos en la zona perineal.

FASCITIS NECROTIZANTE

La fascitis necrotizante es una afección infrecuente y rápidamente progresiva que, dentro de las infecciones de tejidos blandos, se caracteriza por una extensa necrosis de la fascia y del tejido celular subcutáneo, manteniéndose la piel y el músculo con poca alteración hasta estadios avanzados. Es un riesgo real para la vida de la paciente. Su rápida evolución y su gran mortalidad obligan a un tratamiento agresivo y multidisciplinar.

Las infecciones necrosantes de la piel y partes blandas pueden estar producidas por una flora polimicrobiana constituida por microorganismos aerobios y anaerobios o por un solo microorganismo, como *Streptococcus pyogenes* (fascitis estreptocócica) o *Clostridium difficile* (gangrena gaseosa) (1).

Clasificación

Existen dos tipos de fascitis necrotizante (2):

- Tipo I: infección polimicrobiana (aerobios y anaerobios: *Staphylococcus aureus*, *enterococos*, *E.Coli*, peptoestreptococos, *Prevotella*, *Bacteroides Fragilis*, Clostridios, etc.); generalmente se presenta tras una intervención quirúrgica o en inmunodeprimidos (p.e. pacientes diabéticos con hipoperfusión periférica). La Gangrena de Fournier es un ejemplo de este tipo de fascitis (7).
- Tipo II: monomicrobiana, causada por estreptococos del grupo A (*Streptococcus pyogenes*), por lo que también se conoce como fascitis o gangrena estreptocócica. Generalmente son infecciones comunitarias aunque en un 20% pueden ser nosocomiales. Aproximadamente el 50% de los casos evolucionan a un shock tóxico.

Al contrario de la fascitis tipo I, puede afectar a pacientes sanos de cualquier grupo de edad. Entre los factores predisponentes de este tipo de fascitis se encuentran la varicela, la ADVP, las contusiones y laceraciones, las intervenciones quirúrgicas, el parto, el contacto con un afectado, las quemaduras y menos frecuentemente, el uso de AINEs.

Etiología: *Streptococcus pyogenes* (2)

Pertenece a los estreptococos del grupo A, y se caracteriza por ser un germe muy contagioso y virulento. La proteína M de su membrana celular (proteína con propiedades anti-fagocitarias) es la que determina su virulencia, siendo los tipos M1 y M3 los más comunes en los casos de fascitis necrotizante; estas últimas cepas se caracterizan por la capacidad de producir una o más exotoxinas, responsables de la evolución hacia un shock tóxico.

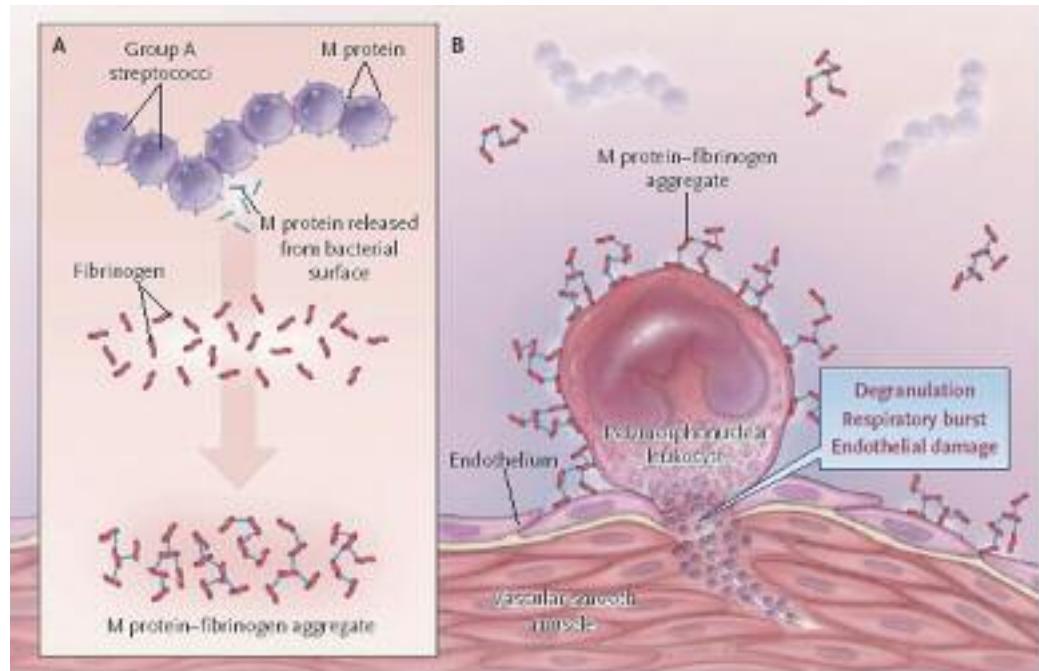
La principal puerta de entrada de este microorganismo es la piel cuando existe cirugía previa o traumatismo. Por lo contrario, cuando no se identifica ninguna puerta de entrada, parece que existe una diseminación hematógena desde la garganta (portador sintomático o asintomático) hasta la contusión o hasta los planos musculares; en estos casos suele llevar asociado mionecrosis. Otra hipótesis alternativa es que el microorganismo reside en un estado de latencia en los tejidos profundos y que se reactiva ante un traumatismo. También existen casos de contagio tras contacto íntimo y persistente con portadores sanos o “casos”.

Fisiopatología, histología (5)(1)

Cuando el *S. Pyogenes* se pone en contacto con el organismo, la proteína M es liberada de la pared bacteriana y forma agregados enormes en la sangre y tejidos debido a su habilidad para unirse al fibrinógeno. Cuando se forman los agregados fibrinógeno-proteína M,

estos se unen a las integrinas presentes en la superficie de los polimorfonucleares y plaquetas. Esta unión produce la activación de las células y la liberación de metabolitos tóxicos del oxígeno y varios enzimas proteolíticos y glicolíticos, produciendo una reacción inflamatoria poco específica en el tejido donde se produce la reacción.

Si esto ocurre cuando los polimorfonucleares aun no han abandonado el torrente circulatorio, el daño se produce en las células endoteliales, dando lugar a los cambios que caracterizan el síndrome de shock tóxico estreptocócico.



El estudio anatomo-patológico se caracteriza principalmente por la trombosis de las arterias que irrigan los tejidos blandos y la presencia de necrosis del tejido celular subcutáneo y fascia de cualquier región del organismo. Es característica la ausencia de polimorfonucleares (fenómeno que también nos encontramos en los casos de fascitis/miositis necrosante causado por *Clostridium perfringens* o gangrena gaseosa).

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas (1) (6): el diagnóstico precoz de las infecciones de tejidos blando es muy difícil, ya que durante las fases iniciales sus manifestaciones clínicas son muy similares a las de una celulitis no complicada. La presencia de anestesia cutánea o crepitación son casi patognomónicos de estas infecciones, además, el edema a tensión, la equimosis, la aparición de bullas serosas o hemorrágicas y la necrosis cutánea, son signos que apoyan el diagnóstico clínico. Sin embargo, todos estos hallazgos son propios de un estadio avanzado de la infección y con frecuencia comportan la necesidad de amputar una ex-

tremidad o realizar desbridamientos. Varios autores han tratado de identificar parámetros objetivos (analíticos o radiológicos) que se pudieran utilizar como herramientas para alcanzar un diagnóstico precoz; sin embargo, el criterio de los autores es que ninguno será de tanta ayuda como el mantener un alto grado de sospecha ante la aparición de alguno de los siguientes síntomas o signos:

- a) Dolor agudo desproporcionado a la apariencia externa de la lesión (mínimo eritema de la piel subyacente)
- b) Rápida progresión de la lesión a pesar de haber iniciado tratamiento antibiótico
- c) Presencia de afectación del estado general o de shock, con independencia de la importancia de la lesión cutánea.

Laboratorio: es habitual la presencia de leucocitosis con marcada desviación a la izquierda, y elevación de la CPK y creatinina (3). Estas alteraciones analíticas junto a la clínica mencionada, pueden ser suficientes para decidir la realización de una exploración quirúrgica.

Técnicas de imagen (6): en la placa simple se visualiza un aumento del tejido blando, gas en los tejidos y posibles cuerpos extraños, y es más sensible que la exploración física en la detección de gas.

La ecografía y el TAC detectan edema y la formación de abscesos.

Pero radiológicamente, la herramienta más útil es la resonancia magnética, por ser capaz de detectar la afección la fascia y, tras la aplicación de gadolinio, diferenciar la necrosis de la inflamación.

Tratamiento

Una vez sospechado el diagnóstico, está indicada la realización de una exploración quirúrgica precoz, tanto para confirmar el diagnóstico como para el tratamiento, debido a su evolución fulminante hacia un shock tóxico. Los hallazgos de la exploración son necrosis y líquido inflamatorio que se extiende a lo largo de los planos aponeuróticos por encima y entre los grupos musculares.

El desbridamiento quirúrgico precoz es la clave del tratamiento, puesto que es la única medida que elimina el foco de producción de exotoxinas; la antibioterapia es una ayuda, pero no salva la vida.

Los antibióticos que se recomienda asociar son los betalactámicos con la clindamicina, puesto que diversos modelos de infección en animales y la experiencia clínica, demuestran que esta combinación es superior a la penicilina en monoterapia (4). Probablemente, el efecto beneficioso de la clindamicina se deba a su capacidad de inhibir la síntesis de toxinas por parte de la bacteria.

Puntos clave (1)

- Sospecha: dolor agudo desproporcionado a la apariencia externa de la lesión.

- Analítica inespecífica: leucocitosis, elevación de la CPK y creatinina.
- Necesidad de un diagnóstico y tratamiento precoz: amplio desbridamiento + antibiótico-coterapia (betalactámico asociado a clindamicina).

SHOCK TÓXICO ESTREPTOCÓCICO

El shock tóxico estreptocócico se define como la presencia de cualquier infección por *S. pyogenes* asociado a shock séptico y fallo multiorgánico (9). Hablamos de shock séptico ante un fallo circulatorio agudo que se caracteriza por hipotensión arterial persistente inexplicable por otras causas, a pesar de una reposición adecuada de volumen (PAS <90 o PAM <60), y de fallo multiorgánico ante la afección y fracaso de dos o más órganos en un paciente agudo, en el que la homeostasis solo puede mantenerse mediante intervención médica (8).

En el caso de la fascitis necrotizante estreptocócica, el 50% de los casos evolucionan irremediablemente hacia un shock tóxico.

Fisiopatología

Aunque las puertas de entrada más comunes de las infecciones por *S. pyogenes* son la piel, la garganta y la vagina (9), en un 45% de los casos de shock tóxico estreptocócico, no se encuentra la puerta de entrada.

Como se ha mencionado anteriormente, la unión proteína M-fibrinógeno provoca la liberación de unas exotoxinas que serán las responsables de la aparición del shock tóxico. Se han identificado tres tipos de exotoxinas (A, B y C). Estas exotoxinas actúan como superantígenos, que son capaces de activar el sistema inmune (respuesta inmune mediada por antígenos) provocando la liberación de grandes cantidades de citocinas inflamatorias. Estas actúan como transmisores de información y estimulan las defensas del huésped: FNT, IL-1, IL-6, IL-8, IFN o PAF. La activación de la coagulación es muy precoz a través del factor tisular, con trombosis microvascular, consumo de factores en la fase plasmática y de los anticoagulantes fisiológicos antitrombina y proteína C, lo que conduce a una lesión endotelial generalizada y daño tisular. Estos trastornos conducen a una insuficiente utilización de oxígeno en los tejidos y a la producción de lactatos, con acidosis láctica grave y SDMO con deterioro progresivo de todos los órganos.

Diagnóstico

El diagnóstico de shock tóxico se basa en la clínica y en los datos de laboratorio.

El Grupo de Trabajo para las Infecciones Streptocócicas Severas (Working Group on Severe Streptococcal Infections), estableció la siguiente guía clínica para el diagnóstico del shock tóxico estreptocócico (9):

1. Cultivo positivo para estreptococo del grupo A en una muestra estéril (p.e. líquido peritoneal, biopsia de tejido...).

2. Hipotensión (PAS<90 mmHg en adultos o <p5 para edad correspondiente en niños).

3. Dos o más de los siguientes hallazgos:

- a) Afectación renal (creatinina ≥ 2 mg/dl en adultos; en niños y en pacientes con afectación renal, niveles dos veces mayores al límite correspondiente a la edad y a los niveles basales respectivamente).
- b) Coagulopatía (trombocitopenia, CID,....)
- c) Afectación hepática.
- d) Síndrome de distrés respiratorio del adulto.
- e) Rash eritematoso macular, que puede evolucionar a la descamación de la piel.
- f) Necrosis de tejidos blandos (fascitis, miositis o gangrena).

Evolución clínica:

- 20% de los pacientes presentan un cuadro pseudo gripal con fiebre, escalofríos, mialgia, náuseas, vómitos y diarrea.
- La fiebre es la forma de presentación más frecuente, aunque en 10% presenta hipotermia.
- En el 55% de los casos aparece confusión, que puede evolucionar a coma en algunos casos.
- El 50% de los pacientes son normotensos al ingreso, aunque evolucionan a hipotensión en una media de 4 horas.
- En un 80% aproximadamente se observan signos de afectación de tejidos blandos, de los cuales el 70% evoluciona a fascitis o miositis necrotizante.
- En la piel pueden aparecer lesiones de hipoperfusión (livedo reticularis y piel moteada) y de diátesis hemorrágica (petequias y equimosis). La púrpura fulminante es un cuadro de grave de shock séptico y CID, en la que aparece una necrosis hemorrágica extensa de partes acras, que lleva a la gangrena.

Laboratorio:

- Inicialmente leucopenia con desviación a la izquierda y eosinopenia, y tras pocas horas, leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda.

SIGNIFICADO DE LOS VALORES DE LA PROCALCITONINA SÉRICA	
<0,5 ng/ml	Improbable sepsis. No se excluye una infección localizada.
0,5-2 ng/ml	Es necesario seguir investigando una posible infección o sepsis. Improbable sepsis.
2-10 ng/ml	Infección bacteriana con probable complicación sistémica.
>10 ng/ml	Severa infección bacteriana. Posible shock séptico.

- Hiperglucemia, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia.
- Alteraciones de la coagulación (precoces, preceden en ocasiones al shock): trombocitopenia e hiperfibrinogenemia.
- Aumento de la PCR.
- Aumento de la procalcitonina (valores superiores a 10 ng/ml, sugieren “possible” shock séptico; tabla) y la IL-6; estos valores se correlacionan muy bien con la gravedad del proceso séptico.

Microbiológico: se basa en la visualización del microorganismo mediante tinciones (Gram), y el cultivo de muestras precedentes del foco de infección junto a hemocultivos. Se están evaluando nuevos métodos de diagnóstico de elevada sensibilidad y rapidez, como la reacción en cadena de la polimerasa, que detectan el genoma microbiano (8).

Tratamiento

Etiológico: se basa en la antibioticoterapia y la actuación sobre el foco de sepsis. En este punto, el tratamiento no difiere del mencionado para la fascitis necrotizante: desbridamiento quirúrgico precoz de la fascitis hasta planos musculares profundos junto a antibioticoterapia i.v a altas dosis (betalactámico + clindamicina).

Fisiopatológico: su misión es frenar la respuesta sistémica exagerada. Los corticoides inhiben la síntesis de citocinas. En las sepsis suele existir una “insuficiencia suprarrenal”. Algunos autores recomiendan su uso en todos los casos de shock.

La proteína C activada es una serinproteasa fisiológica con efectos anticoagulantes, fibrinolíticos, antiinflamatorios y antiapoptóticos. Reduce la mortalidad de las sepsis graves del 30'8% al 24'7%. Aumenta el riesgo de hemorragia grave, por lo que estaría contraindicada en pacientes con hemorragia activa y discrasia grave (INR>3 o <30.000 plaquetas).

De sostén: es esencial la expansión de volumen y la administración de fármacos vasoactivos e inotrópicos en las primeras 6h.

La acidosis es frecuente y se corregirá con bicarbonato sódico i.v. si es grave (pH<7,20).

La PAS debe ser >90 mmHg y la diuresis >0,5ml/Kg/h.

Los expansores de volumen administrados pueden ser coloides o cristaloides sin ventaja de unos sobre otros.

Se mantendrá también un IC>2,5 l/min, una Pa O₂ >90 y un hematocrito >24%, para mantener un aporte adecuado de oxígeno a los tejidos.

Pronóstico

Este síndrome presenta una mortalidad del 30-60%, siendo la mayoría de las muertes consecuencia del shock y de la insuficiencia respiratoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Infecciones necrosantes de la piel y partes blandas. A. Soriano. JANO 9-15, Junio 2006, Nº 1612. www.doyma.es/jano.
2. Necrotizing infections of the skin and fascia. Dennis L Stevens. Up To Date 2006.
3. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. Stevens, DL. N Engl J Med 1989; 321:1.
4. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. Zimbelman J. Pediatr Infect Dis J. 1999; 18: 1096-100.
5. The molecular basis of streptococcal toxic syndrome. Brown EJ. NEJM 2004; 350:2093.
6. Fascitis necrosante tras histerectomía. S. Gutierrez-García. Prog Obstete Ginecol. 2005;48(7):366-9.
7. Fascitis necrotizante: complicación de una episiotomía. Caso clínico y revisión de la bibliografía. M. Lure. Prog Obstet Ginecol, 2005;48(4):198-202.
8. Bacteriemia, sepsis y shock séptico: conceptos y avances en el tratamiento. P. Torrabadella de Reynoso. JANO 2005, Nº 1587. www.doyma.es/jano.
9. Streptococcal toxic shock syndrome. Dennis L Stevens. Up To Date 2006.

BACTERIEMIA, SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

Marina Navarro López

DEFINICIONES

La sepsis es la respuesta sistémica a la infección dirigida a proteger al huésped contra la invasión de microorganismos, aunque en ocasiones puede ser nociva al inducir una respuesta inflamatoria excesiva. Se definieron en 1992 los siguientes conceptos:

Infección: proceso patológico causado por la invasión de tejidos, fluidos o cavidades normalmente estériles por microorganismos patógenos o potencialmente patógenos.

Bacteriemia: presencia de bacterias viables en el torrente sanguíneo que, en la práctica, equivale a un hemocultivo positivo.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS): respuesta a una agresión caracterizada por dos de las cuatro manifestaciones clínicas siguientes: $T^{\circ} > 38$ ó < 36 , $FC > 90$ lpm, hiperventilación ($FR > 20$ rpm o $PaCO_2 > 32$), recuento leucocitario > 12.000 ó < 4.000 clas/ ul .

Es un cuadro frecuente e inespecífico debido a causas infecciosas o no infecciosas.

Sepsis: SIRS debido a una infección localizada o generalizada (criterios tabla 1).

Sepsis grave: sepsis complicada con alteración en la función de algún órgano, y alguno de los tres criterios siguientes: acidosis láctica (< 2 mmol/l), oliguria ($< 0,5$ ml/kg/h durante más de 2 horas) o alteraciones mentales agudas (agitación, confusión, obnubilación).

Shock séptico: fallo circulatorio agudo caracterizado por la presencia de hipotensión arterial persistente inexplicable por otras causas, a pesar de una reposición adecuada de volumen ($PAS < 90$ ó $PAM < 60$).

Síndrome de disfunción multiorgánica secundaria a sepsis (SDMO): afección de dos o más órganos en un paciente agudo, en el que la homeostasis solo puede mantenerse mediante intervención médica. Finalmente conduce a un fallo multiorgánico.

EPIDEMIOLOGÍA

La sepsis es la primera causa de muerte en las UCI no coronarias. Aunque al ingreso sólo la presentan un 14% de los pacientes, el 40% desarrollará sepsis en la UCI con una mortalidad del 50%. En España se producen unos 74.000 casos de sepsis grave al año, que causan 25.000 muertes. La prevalencia ha aumentado un 140% en la última década debido al incremento de las manipulaciones instrumentales, las perfusiones intravenosas y los procedimientos cada vez más agresivos.

FISIOPATOLOGÍA

Los microorganismos alcanzan el torrente circulatorio a partir de un foco infeccioso, de la propia flora endógena o al ser inoculados directamente a través de una vía vascular. La inmunidad innata forma la primera línea de defensa y reconoce los antígenos extraños, para desencadenar la respuesta del huésped destinada a erradicarlos. Se forma un complejo antígeno-receptor que activa el receptor CD14 del monolito, lo que induce la síntesis de citocinas. Estas actúan como transmisores de información y estimulan las defensas del huésped: FNT, IL-1, IL-6, IL-8, IFN o PAF.

El shock séptico es bastante estereotipado ya que son más importantes los mecanismos de respuesta del huésped que el tipo de agente infecciosos desencadenante. La activación de la coagulación es muy precoz a través del factor tisular, con trombosis microvascular y consumo de factores de la fase plasmática y de los anticoagulantes fisiológicos antitrombina y proteína C, lo que conduce a la lesión endotelial generalizada con trombosis microvascular. Puede aparecer depresión miocárdica, con incapacidad para mantener un GC adecuado, aumento del volumen telediastólico y disminución de la fracción de eyeción, aunque el volumen sistólico se mantiene gracias a la dilatación ventricular.

ETIOLOGÍA

Los BGN más frecuentemente involucrados son: meningococo, enterobacterias (*E. Coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus...*). Los CGP también pueden causar shock, como neumococo, estreptococos, estafilococo aureus o clostridium perfringens y rara vez, micobacterias, rickettsias, hongos y virus. Hay que prestar especial atención a los brotes epidémicos y endemias por microorganismos multirresistentes: *S. Aureus* resistente a la meticilina (MRSA), acinetobacter, enterobacterias productoras de betalactamasas y *enterococcus faecium*. La puerta de entrada no se identifica en un 25% de las infecciones nosocomiales.

CLÍNICA Y PRONÓSTICO

La fiebre aparece en un 80% de las sepsis graves, pero el 10% presenta hipotermia. Son frecuentes las mialgias en el 1/3 proximal de los músculos. En la piel pueden aparecer lesiones de hipoperfusión (livedo reticularis y piel moteada) y de diátesis hemorrágica (petequias y equimosis). La púrpura fulminante es un cuadro grave de shock séptico y CID, en la que aparece una necrosis hemorrágica extensa de partes acras, que lleva a la gan-

grena. Estos trastornos conducen a una insuficiente utilización de oxígeno en los tejidos y a la producción de lactatos, con acidosis láctica grave y SDMO con deterioro progresivo de todos los órganos.

La mortalidad aumenta a medida que progresa la sepsis. En la sepsis es del 20%, en la sepsis grave del 30% y en el shock séptico del 50%. Si hay criterios de SDMO, la mortalidad es superior al 95% cuando fallan tres órganos durante más de una semana.

DIAGNÓSTICO Y MARCADORES BIOLÓGICOS DE LA SEPSIS

Se basa en la clínica y en los datos de laboratorio. Aparece leucopenia con desviación a la izquierda y eosinopenia y tras pocas horas, leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda. Se acompaña de hiperglucemia, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia. Las alteraciones de la coagulación suelen ser precoces y preceden en ocasiones al shock, con trombocitopenia e hiperfibrinogenemia. Aumentan la PCR y la procalcitonina y la IL-6, cuyos valores se correlacionan muy bien con la gravedad del proceso séptico.

El diagnóstico microbiológico se basa en la visualización del microorganismo mediante tinciones (Gram), y el cultivo de muestras procedentes del foco de infección y de la sangre (hemocultivos). Se están evaluando nuevos métodos de diagnóstico de elevada sensibilidad y rapidez, como la reacción en cadena de la polimerasa, que detecta el genoma microbiano.

TRATAMIENTO

1. Etiológico

Se basa en la antibioterapia y la actuación sobre el foco de sepsis. Se drenarán las colecciones purulentas y se eliminarán los tejidos necróticos. La liberación de una obstrucción, especialmente del tracto urinario o biliar, así como la retirada del material protésico colonizado, ayuda a la resolución del cuadro. La antibioterapia inicial debe ser empírica, se usarán agentes bactericidas, a dosis altas, por vía intravenosa y, si es posible, combinaciones sinérgicas. La eficacia del tratamiento se relaciona directamente con la precocidad de su instauración y con su actividad sobre los agentes causales. Si procede se modificará el régimen al llegar el antibiograma (Tabla 2).

2. Fisiopatológico

Su misión es frenar la respuesta sistémica exagerada. Los corticoides inhiben la síntesis de citocinas. En la sepsis hay una “insuficiencia suprarrenal relativa”. Algunos autores recomiendan su uso en todos los casos de shock.

La proteína C activada es una serinproteasa fisiológica con efectos anticoagulantes, fibrinolíticos, antiinflamatorios y antiapoptóticos. Reduce la mortalidad de la sepsis grave del 30,8% al 24,7%. Aumenta el riesgo de hemorragia grave por lo que estaría contraindicada en pacientes con hemorragia activa y discrasia grave (INR<3 o < 30.000 plaquetas).

3. Sintomático y de sostén

Es esencial la expansión de volumen y la administración de fármacos vasoactivos e inotrópicos en las primeras 6 horas. La acidosis es frecuente y se corregirá con bicarbonato sódico iv si es grave (ph<7,20). La PAS debe ser < 90 y la diuresis > 0,5 ml/Kg/h. Los líquidos administrados pueden ser coloides o cristaloides sin ventaja de unos sobre otros. Se mantendrá también un IC>2,5 l/min, una presión arterial de oxígeno>90 y un hematocrito>24%, para mantener un aporte adecuado de oxígeno a los tejidos.

SEPSIS Y EMBARAZO

Tradicionalmente se ha considerado la gestación como un estado de inmunocompromiso, aunque hay poca evidencia en los estudios sobre la respuesta inmune de las gestantes comparado con las no gestantes.

Incidencia

La incidencia de bacteriemia es del 8-10% con clínica evidente de infección local. Normalmente no se producen complicaciones graves como el shock séptico. La incidencia de muerte por sepsis se estima en un 0-3% en pacientes obstétricas comparado con el 10-81% en pacientes no obstétricas.

Etiología

Las infecciones obstétricas asociadas con shock séptico por orden de frecuencia son; endometritis postcesárea (15-85%), endometritis trás parto vaginal (1-4%), infecciones del tracto urinario (1-6%), aborto séptico (1-2%), infección intraamniótica (1%), fascitis necrotizante (<1%), síndrome de shock tóxico (<1%).

Los factores predisponentes son: ruptura prematura de membranas prolongada, cerclaje en presencia de RPM, retención del producto de la concepción, embarazo con DIU intracavitario y manipulación del tracto genitourinario.

Microbiología

La etiología más frecuente asociada al shock séptico son las endotoxinas producidas por los BGN (60-80%), las BGP (5-25%), y las infecciones mixtas y fúngicas (4-16%). Los microorganismos anaerobios se encuentran implicados con frecuencia en las infecciones mixtas.

Fisiología del embarazo

Los cambios gestacionales en el organismo materno son amplios, intensos y duraderos y consiguen un ambiente adecuado al desarrollo de la gestación. Esta adaptación podría favorecedor la aparición o complicación de algunas patologías. Estos son algunos ejemplos:

La elevación del diafragma por el útero grávido, retrasando el vaciamiento gástrico favorece la neumonía por aspiración en los casos de intubación urgente.

En el sistema cardiovascular se produce una disminución de las resistencias vasculares con aumento del gasto cardiaco. La presión arterial se mantiene a expensas del aumento del gasto cardiaco. En caso de sepsis concomitante se sumarían la disminución de las resistencias vasculares y la disfunción miocárdica lo que podría acelerar un colapso circulatorio.

En el embarazo la presión osmótica plasmática se encuentra disminuida, y esto podría favorecer la aparición de un edema agudo de pulmón

Durante la gestación hay un estado de hipercoagulabilidad aumentando la mayoría de los factores de la coagulación, como plaquetas y los factores I, III, VII, VIII, IX y X. Estos cambios favorecen la formación de fibrina intravascular durante la sepsis severa y posiblemente contribuyan a la patogénesis de la CID.

Pronóstico

El pronóstico del shock séptico en embarazo es mejor que en la población general. Probablemente por tratarse de un grupo de menor edad, con menor comorbilidad asociada y porque el potencial foco de infección se encuentra en la pelvis, que puede ser abordado quirúrgicamente.

ROTURA UTERINA

M. Arrue, M. Navarro

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La rotura uterina se clasifica en:

- **Rotura uterina completa:** es la rotura uterina verdadera o propiamente dicha. Consiste en la solución de continuidad de todas las capas uterinas, por lo que el feto puede salir a la cavidad abdominal. El sangrado en los casos de rotura completa suele ser significativo.
- **Rotura uterina incompleta:** es la separación únicamente de la capa miometrial. En este caso no existe rotura de las membranas fetales, por eso el feto no es expulsado a la cavidad peritoneal. Al contrario de lo que ocurre con la rotura completa, en la incompleta el sangrado suele ser mínimo. En el caso de que una rotura incompleta, es decir la disrupción aislada del miometrio, asiente sobre una cicatriz uterina previa se le denomina dehiscencia.

Conocer la existencia y la diferencia de estos dos tipos de rotura es importante, ya que la actitud ante cada una de ellas es también muy diferente.

El **diagnóstico** de certeza de una rotura completa, por lo que se puede deducir de la definición, solamente se puede realizar por **laparotomía** cuando se objetiva la separación de todas las capas del miometrio y un sangrado activo. Por lo tanto, no se considerarían roturas verdaderas de útero el adelgazamiento de la pared uterina, la dehiscencia asintomática observada en la laparotomía ni tampoco la palpación de un defecto en el segmento uterino al realizar la revisión de cavidad tras un parto vaginal.

INCIDENCIA

La incidencia verdadera de la rotura uterina completa es difícil de conocer, ya que en di-

versos estudios realizados al respecto no se ha tenido en cuenta la diferencia entre los dos tipos de rotura, por lo que dehiscencias y roturas incompletas han sido contabilizadas como roturas verdaderas. De todas formas, parece que la rotura completa aparece como complicación en 0 a 7,8 casos por cada 1.000 trabajos de parto, con un promedio de 3,16. Esto supone un riesgo adicional del trabajo de parto respecto a la cesárea electiva de 2,7 por cada 1.000.

Así mismo, la incidencia de la rotura incompleta oscilaría entre 0 y 19 casos por cada 1.000 trabajos de parto, con un promedio de 12,6. Esta tasa de ruptura es similar a la observada en las cesáreas electivas.

FACTORES DE RIESGO

Existen varios factores de riesgo para la rotura uterina entre los que destacamos:

- **Edad materna** mayor de 30 años: aumenta el riesgo de rotura en 2,7 veces.
- **Fiebre postparto tras la cesárea:** la fiebre se asocia a cicatrices más anchas y se ha visto que esto puede incrementar el riesgo de rotura hasta tres veces. Por eso es importante insistir y preguntar a la paciente sobre este aspecto, que aunque parezca un dato vanal puede ser importante y se debería vigilar a esta paciente estrechamente.
- **Cesárea en los 18-24 meses previos:** independientemente de otras variables, el riesgo de rotura se incrementa en 2,3% cuando a la mujer se le ha practicado una cesárea en los 18 meses previos.
- **Tipo de cicatriz uterina:** según el tipo de incisión realizado al practicar la cesárea el riesgo de rotura también varía. Así, por ejemplo, cuando la incisión es segmentaria transversa el riesgo oscila entre 0,2 y 1,5%; es el tipo de incisión que menores problemas provoca. Cuando se practica una histerotomía vertical baja el riesgo aumenta hasta los valores de entre 1 y 1,5% y sin embargo, si se la incisión es en "T", la clásica, es cuando mayor riesgo de rotura uterina tenemos, ciertamente entre 4 y 9%. Por otro lado, hay algunos casos en los que el tipo de histerotomía es desconocido. En estos casos, es importante preguntar a la paciente la causa por la que se le practicó la cesárea, ya que cuando es una causa de las llamadas "habituales", como puede ser, por ejemplo, la presentación de nalgas, sabremos que, casi con certeza se le ha practicado una incisión segmentaria transversa. Si por el contrario la causa fuera un desprendimiento de placenta o un pretérmino, sería posible otro tipo de incisión de mayor riesgo de rotura. En general, dado que la mayoría de las veces la causa de la cesárea es una "habitual" el riesgo de rotura de las incisiones desconocidas en la literatura revisada oscila el 1%.
- **Tipo de histerorrafia:** según los datos más recientes de un trabajo publicado en 2006, no hay diferencias entre la sutura monocapa o bicapa. Este es el resultado obtenido en dos ensayos que incluyeron 1.006 mujeres, que además tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de endometritis, disminución del hematocrito postoperatorio o uso de transfusiones de sangre.

- **Trabajo de parto:** existen numerosos estudios que comparan el riesgo de rotura uterina en partos espontáneos con los estimulados y los inducidos. Los datos más recientes publicados por la ACOG en agosto de 2006 revelan una incidencia de rotura uterina del 0,4% en el parto espontáneo, 0,9% en el estimulado y del 1% en el inducido con la oxitocina. No existen diferencias estadísticamente significativas entre estos datos, por lo que las diferencias encontradas deberían归于azar.

Más aún, cuando se comparan diferentes mecanismos de inducción del parto, la oxitocina, las prostaglandinas de forma aislada y el uso secuencial de las prostaglandinas con la oxitocina encontramos los siguientes datos: un estudio prospectivo, multicéntrico y con un tamaño muestral de 33.699 mujeres revela que cuando el parto es inducido únicamente con oxitocina la incidencia de rotura es del 1,1%; cuando el parto se induce únicamente con prostaglandinas (se utilizaron el misoprostol, la dinoprostona y la PGE2 en gel) no se objetivaron roturas uterinas, es decir, la incidencia sería del 0%; finalmente cuando para la inducción se utilizaban secuencialmente la oxitocina y las prostaglandinas la incidencia de la rotura aumentaba hasta el 1,4%. Tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre estos datos. Otro estudio, con tamaño muestral de 25.005 mujeres, concluye que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el parto inducido (con oxitocina o con PG solas) vs el parto espontáneo. Sin embargo, en este estudio se objetiva un incremento de la incidencia de la rotura uterina cuando el parto es inducido secuencialmente con oxitocina y las PG comparado con el parto espontáneo. (O.R: 4,54%)

Por lo tanto, tras la revisión de estudios podemos concluir que:

1. La tasa de rotura uterina es mayor en un parto inducido que en uno espontáneo, pero que la magnitud del riesgo es baja (1-2,4%)
 2. El uso secuencial de oxitocina y las PG puede incrementar el riesgo.
 3. El riesgo de rotura es mayor cuando el trabajo de parto fracasa comparado con un trabajo de parto exitoso (2 vs 0,1%)
 4. Las prostaglandinas utilizadas de forma aislada no incrementan el riesgo
 5. El misoprostol no se debe usar.
- Mujer con historia de múltiples cesáreas previas: este es otro aspecto que parece estar cambiando. En la actualidad la postura de nuestro Servicio es coincidente con las recomendaciones de la ACOG del 2004. Una mujer con historia dos o más cesáreas previas es sometida a cesárea de forma electiva para evitar el riesgo de rotura uterina, siempre y cuando esa mujer no tenga, además de las dos cesáreas un parto vaginal previo (que puede ser anterior o intermedio entre las cesáreas). En este último caso la prueba de parto estará permitida en esa mujer.

De todas formas, existe un trabajo novedoso en este campo. Es un estudio prospectivo, a diferencia de todos los estudios anteriores que siempre han sido retrospectivos. Es un estudio multicéntrico, llevado a cabo en 19 centros médicos diferentes, observacional, con un tamaño muestral de casi 46.000 mujeres y que utiliza definiciones estandarizadas, es decir, que obtiene el diagnóstico de rotura uterina por laparotomía. En este estudio los objetivos son dos: por un lado comparar los resultados maternos y pe-

rinatales del trabajo de parto en mujeres con una cesárea previa vs mujeres con dos o más cesáreas previas. Por otro lado, comparar los resultados maternos de las mujeres con dos o más cesáreas previas que son sometidas a trabajo de parto vs las sometidas a una cesárea electiva.

Los resultados obtenidos fueron:

1. La tasa de rotura uterina en las mujeres con una única cesárea previa es del 0,7% versus el 0,9% observado en las mujeres con dos o más cesáreas previas. Un análisis multivariable al respecto, revela que la historia de cesáreas múltiples no está asociada con un riesgo aumentado de rotura uterina. Sin embargo, la tasa de hysterectomía y la necesidad de transfusiones está aumentada en mujeres con historia previa de dos o más cesáreas previas y que intentan trabajo de parto en comparación con las mujeres con antecedente de una única cesárea previa e igualmente intentan trabajo de parto.
2. La morbilidad materna está aumentada en mujeres con dos o más cesáreas previas que intentan trabajo de parto en comparación con las sometidas a una cesárea electiva, aunque el riesgo absoluto sigue siendo pequeño.

Por lo tanto, este trabajo concluye que:

- La historia de cesárea múltiple NO está asociado a un riesgo aumentado de rotura uterina
- La historia de cesárea múltiple está asociada a una mayor morbilidad materna, pero el riesgo absoluto sigue siendo pequeño.
- El trabajo de parto debería ser una opción en las mujeres con historia previa de cesárea múltiple.

Llegados a este punto, nos planteamos la forma de actuar en las mujeres con historia de cesárea anterior. En 1916 Cragin postuló que “tras una cesárea, siempre cesárea”. Esto sin embargo, ha ido cambiando mucho en los últimos años y hoy en día las mujeres con historia de cesárea anterior pueden intentar un trabajo de parto, sin olvidar que son mujeres con riesgo aumentado. Por eso, abajo hemos querido recoger las recomendaciones de la Escuela de los Canadienses, así como las de la SEGO a tener en cuenta en estas mujeres.

RECOMENDACIONES DE LA ESCUELA CANADIENSE

- El trabajo de parto NO está contraindicado en mujeres con CST previa (II-2B).
- Se requiere una infraestructura hospitalaria adecuada, por si en cualquier momento hubiera que hacer una cesárea urgente (II-2A).
- Es necesaria una monitorización fetal continua (II-2A).
- Ante la sospecha de rotura uterina, hay que realizar una laparotomía urgente (II-2A).
- La estimulación con oxitocina NO está contraindicada (II-2^a).

- La inducción con oxitocina NO está contraindicada. Hay que usarla con precaución (II-2B).
- La inducción con dinoprostona (PGE2) no debería ser utilizada salvo excepciones (II-2B).
- La inducción con misoprostol (PGE1) está contraindicada (II-2B).
- La DM, macrosomía, ECP y la gestación múltiple NO están contraindicados.
- Se puede ofrecer prueba de parto en los casos de incisión desconocida, siempre y cuando la indicación de dicha cesárea nos oriente a una CST (II-2B).

RECOMENDACIONES DE LA S.E.G.O.

- Se requiere monitorización continua de FCF y DU. Si se utilizan oxitócicos, es preferible el registro interno de dinámica.
- Uso de oxitocina en bomba de infusión.
- La anestesia epidural NO está contraindicada.
- Los periodos de dilatación y expulsivo no difieren con respecto al parto de evolución normal. (Difiere en cuanto a la postura actual de nuestro servicio)
- La maniobra de Kristeller debe evitarse.
- La instrumentalización sistemática del expulsivo NO aporta beneficios.
- La amnioinfusión NO está contraindicada.
- La revisión sistemática de la cavidad uterina NO es necesaria, ya que no existen datos que sugieran que el resultado en una gestación posterior sea mejor si se repara la dehiscencia.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Shipp y col. Obstet Gyn 2002; 99:585.
- 2) Shipp y col. Obstet Gyn 2003; 101:136.
- 3) Shipp y col. Obstet Gyn 2001; 97:175.
- 4) McMahon y col. Obstet. Gynecol. 1998; 41; 369-81.
- 5) Cochrane Plus, nº 2, 2006.
- 6) ACOG Practice Bulletin10, August 2006.
- 7) Lydon y col. N England J Med. 2001; 345:3-8.
- 8) ACOG Practice Bulletin10, August 2006.
- 9) ACOG Practice Bulletin 54, July 2004.
- 10) Obstetrics and Gynecology vol.108, nº1, July 2006.

- 11) SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINES. Nº 147. Julio 2004.
- 12) Protocolos de la S.E.G.O.

INVERSIÓN UTERINA

Larraitz Ibáñez

Consiste en el colapso del fondo uterino en la cavidad endometrial, un evento que sin diagnóstico y tratamiento precoz puede conllevar hemorragia severa y shock de la paciente, siendo de riesgo vital.

Presenta una incidencia muy variable según estudios/países con valores que oscilan entre 1/3.000 y 1/20.000 partos, siendo más frecuente tras parto por cesárea.

Aunque en ocasiones es espontánea, en más del 50% de los casos se relaciona con una mala praxis en el manejo de la 3^a fase del parto al combinar una tracción excesiva del cordón y la presión del fondo uterino en relación a un útero relajado y una implantación fúndica de la placenta.

Puede ser:

- Aguda; < 24h post-parto (83,4%)
- Sub-aguda; >24h post-parto (2,63%)
- Crónica; >1 mes post-parto (13,9%)

Se clasifica como:

- Incompleta: El fondo permanece en la cavidad endometrial
- Completa: El fondo sobrepasa el introito.

Según estadios:

Estadio I: El fondo uterino permanece en cavidad y no sobrepasa cérvix.
Estadio II: El fondo uterino atraviesa el cuello y se encuentra en vagina.
Estadio III: El fondo se exterioriza a vulva.
Estadio IV: Las paredes vaginales participan en la inversión

Los *fatores de riesgo* asociados son:

- Cordón corto.
- Placenta ácreta.
- Trabajo de parto prolongado.
- Detención brusca de los oxitócicos tras el parto.
- Anomalías de la pared uterina.
- Fibroma fúndico.
- Extracción manual de placenta.
- Macrosomía/ Gestación múltiple.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es ante todo clínico. Los 3 signos principales son la hemorragia, el shock y el dolor pélvico intenso.

La importancia de la hemorragia está en directa relación con la duración de la inversión. Suele ser masiva en más del 70% de los casos, y más abundante cuando la placenta está desprendida.

El shock es el signo más constante y resulta de la hipovolemia secundaria al sangrado y a la reacción vagal por tracción de los ligamentos infundibulopélvicos.

Un dolor muy intenso es poco frecuente y puede estar enmascarado por la anestesia.

La inversión uterina debe ser sospechada ante toda paciente en shock inexplicable durante o tras la tercera etapa del parto. Haremos diagnóstico diferencial con el tromboembolismo pulmonar, la embolia de líquido amniótico, el infarto agudo miocardio y la ruptura uterina.

Existe la posibilidad de confundir el diagnóstico con el de un mioma/fibroma prolapsado.

- Exploración clínica:

Inversión incompleta: ausencia de fondo uterino con defecto en forma de copa en la zona del fundus globuloso y palpación de este a través del cérvix o su visualización en la revisión con valvas.

Inversión completa: Se objetiva una masa carnosa sanguinolenta exteriorizada por la vulva.

- Pruebas imagen, como la ecografía y la resonancia magnética, pueden ser de utilidad para confirmar el diagnóstico si la paciente se mantiene estable y para la reducción guiada de la inversión.

TRATAMIENTO

La toma de decisiones terapéuticas debe de ser inmediata con reanimación médica para la corrección del shock y un intento de reducción manual.

Solicitaremos asistencia urgente de anestesista y personal de enfermería, asegurando las vías necesarias para corregir la hipovolemia.

Detendremos inmediatamente los agentes uterotónicos, administrando relajantes uterinos y procediendo a la manipulación manual para reestablecer la posición normal.

Tras la correcta reposición uterina y extracción de placenta, pautaremos uterotónicos para prevenir reinversiones y evitar al máximo las pérdidas hemáticas.

Maniobras:

- *Técnica de Johnson:* Corrección manual del defecto a través de vagina comenzando por la porción invertida en último lugar para evitar solapaciones uterinas en el anillo cervical. Cogiendo el útero invertido con la palma de la mano, el pulgar anterior y resto de dedos posterior, presionando hacia el ombligo justo debajo o lo mas cerca del anillo cervical. El útero ha de mantenerse en su lugar hasta el comienzo de las contracciones con un puño en la cavidad uterina. La manipulación del útero puede exacerbar un shock hipovolémico o vasovagal.
- *Técnica de O'sullivan:* Descubrió fortuitamente en 1945 la posibilidad de reponer el útero mediante la aplicación de presión hidrostática. Se colocan 2 litros de suero fisiológico a 40°C elevados a 2metros del suelo unidos a una cánula colocada a nivel del fondo de saco vaginal. Posteriormente se ocluye el introito vulvar lo más herméticamente posible para que la infusión distienda las paredes de la vagina y empuje el fondo uterino a su posición original. En los primeros intentos utilizaban la palma de la mano, Sher aplicó su antebrazo "longitudinalmente" en el introito, hasta que Ogueh y Ayida describieron el uso de la ventosa de silastic, introducida en vagina (inversión incompleta) y conectada a la infusión de suero consiguiendo un excelente sellado.

Corrección quirúrgica

Se recurre a ella cuando fracasan las maniobras manuales (alrededor del 5% de los casos).

- *Método de Huntington:* Tras localizar el fondo uterino vía abdominal, consiste en la tracción suave y progresiva de los ligamentos redondos hacia arriba con pinzas de

Allis, repitiendo la operación hasta la reposición uterina total.

- **Método de Haultain:** Se realiza en caso de fracaso de la técnica anterior y consiste en realizar una histerotomía medial posterior (evitando así la vejiga) de 5-6 cm, hasta el anillo cervical, aumentando su diámetro y permitiendo así una desinvaginación más fácil.
- **Vacuum extractor:** Se han descrito reposiciones exitosas usando la ventosa obstétrica (ventosa Silastic) para traccionar el útero invertido.
- **Metodo de Spinelli:** La colpohisterotomía medial anterior por vía vaginal permite eliminar la restricción cervical y así la reposición.
- La histerectomía hemostática queda como última alternativa en caso de hemorragia incontrolable.

Relajación miometrio

Diferentes sustancias han sido utilizadas para conseguir una relajación uterina que permita su reinserción.

El halotano, relajante uterino por excelencia, está contraindicado por la mayoría de los autores ya que su efecto prolongado es responsable de hemorragias secundarias y tiene acción cardio-depresora.

El sulfato de magnesio a dosis de 2-4 g iv tiene efectos cardiovasculares mínimos, dispone de antídoto y parece ser una buena opción.

El sulfato de terbutalina a dosis de 0,25mg en bolo iv, igualmente eficaz que el anterior sobre la relajación uterina sin grandes efectos adversos ha sido igualmente utilizada con éxito.

Se ha descrito también el uso satisfactorio de ritodrina.

La nitroglicerina iv tiene un efecto más rápido (30-60sg) con una duración también más corta (60-120sg) lo cual es beneficioso ya que tras la reposición nos interesa contraer el útero. Se han documentado dosis de 50-500mcg y hasta 3 inyecciones repetidas de 50-250mcg. También se ha descrito el uso de parches de NTG y spray sublingual. Sus efectos cardiovasculares son menores comparados a los del sulfato de magnesio ya que a dosis pequeñas (50-100 mcg), produce relajación uterina sin causar hipotensión.

El uso de la anestesia general para conseguir la relajación uterina está sujeta a controversia ya que su administración en pacientes no preparadas y sobre todo hemodinámicamente inestables no es del todo seguro.

La actitud ante una placenta sin desprender es variable. El despegamiento de ésta antes de la reposición uterina podría aumentar las pérdidas hemáticas y empeorar el estado hemodinámico de la paciente así como aumentar el riesgo séptico. La gran mayoría lo desaconseja a no ser que constituya un obstáculo para la reducción, recomendando su extracción una vez repuesto el útero.

El riesgo de recurrencias no está bien definido. En un estudio retrospectivo canadiense

de 40 casos no hubo recurrencias en 26 partos posteriores.

La inversión uterina es causa de una morbilidad y mortalidad materna considerable. La morbilidad es en su mayoría hemorrágica y transfusional (47,5% - 83%), pero también infecciosa por endometritis post-parto. Así, la profilaxis antibiótica es recomendada por todos los autores.

En el estudio canadiense, que registró todas inversiones habidas desde 1977 hasta 2000, se objetivó una reducción de la incidencia de inversiones de 4,4 veces tras el manejo activo del tercer estadio del parto a partir de 1988.

BIBLIOGRAFÍA

1. F. Silverman. Management of the third stage of labor. Uptodate.
2. Baskett TF. Acute uterine inversion: a review of 40 cases. JOGC. 24 (12) 953-6, 2002 Dec.
3. M. Jerbi. Puerperal uterine inversion: about two cases. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2004; 32, 224-227.
4. Thomson AJ. Non-haemorrhagic obstetric shock. [Review] Best Practice & Research in Clinical Obstetrics & Gynaecology. 14(1):19-41, 2000 Feb.
5. K.H. Tan. Hydrostatic reduction of acute uterine inversion. IJGO 2005; 91, 63-64.
6. V.O Oboro. Surgical management of subacute puerperal uterine inversion IJGO 2006; 94, 126-127.
7. E. Antonelli. Subacute uterine inversion: a novel replacement technique using the obstetric ventouse. BJOG 2006; 113, 846-847.

HEMORRAGIAS DEL POSPARTO PRECOZ

Jone Paredes Goenaga

INTRODUCCIÓN

Concepto

Las hemorragias del posparto son aquellas que se producen tras la salida completa del feto y mientras dura el puerperio. Se clasifican en hemorragias precoces las que se desarrollan en las primeras 24 horas tras el nacimiento. Aquellas que acontezcan pasado un día del parto se consideran hemorragias del posparto tardío (1)(2).

Clásicamente se define como una pérdida sanguínea mayor de 500 ml, ya que por técnicas de laboratorio se ha estimado que ésta es la pérdida sanguínea habitual en un parto por vía vaginal. Se considera que en los nacimientos por cesárea el sangrado es de unos 1000 ml. La pérdida sanguínea de hasta 1000 ml es bien tolerada, por lo que a efectos prácticos se habla de hemorragia posparto cuando la pérdida es superior a 1000 ml. No obstante, la estimación clínica del sangrado es poco precisa, ya que se suele infraestimar en un 30-50% y el volumen de la hemorragia que ocurre tras un parto normal tiene un rango muy amplio; por lo que se han propuesto otros criterios para su diagnóstico. Así pues, se define como hemorragia del posparto precoz la pérdida sanguínea mayor de 1000 ml durante las primeras 24 horas tras el nacimiento, que se acompaña de inestabilidad hemodinámica, disminución de hematocrito en 10 puntos o necesidad de transfusión sanguínea (1)(2).

Epidemiología

Aproximadamente el 2% de los partos se complican con una hemorragia, siendo responsable del 75% de las complicaciones graves que acontecen en las primeras 24 horas tras el parto. Es, además, una de las principales causas de muerte materna, junto con el embolismo de líquido amniótico y las complicaciones de la enfermedad hipertensiva del embarazo. Alrededor del 20- 30% de las muertes maternas tiene su origen en una hemorragia

posparto (1)(2). En los países en vías de desarrollo, es la primera causa de muerte materna, variando su frecuencia entre 100-10.000/100.000 partos (3).

Etiología

Las causas de las hemorragias posparto son diversas (cuadro 1) (1).

Cuadro 1: Causas de las hemorragias posparto precoces (1)

- Atonía uterina
- Retención de fragmentos placentarios
- Placentas adherentes
- Desgarros del canal blando del parto
- Rotura uterina
- Inversión uterina
- Hematomas puerperales
- Coagulopatías maternas

Como regla nemotécnica, la etiología se puede resumir como “las 4 T-s”; es decir, tono, tejido placentario, trauma y trombina. En el 90% de los episodios, la hemorragia es de origen uterino, siendo la atonía la causa más frecuente (4).

MANEJO

Cuando tras un parto vaginal aparece una hemorragia que supera los límites de la normalidad la pauta a seguir es la siguiente:

- Sondaje vesical y masaje uterino.
- Petición de pruebas cruzadas, hemograma y estudio de coagulación.
- Reposición de volemia. Administración de oxígeno.
- Administración de uterotónicos. Extracción de placenta.
- Revisión del canal de parto.
- Legrado puerperal.
- Taponamiento.
- Métodos quirúrgicos.

MEDIDAS GENERALES

Las medidas generales consisten en sondaje vesical y masaje uterino, reposición de volemia, tras canalizar dos vías periféricas, y oxigenoterapia. Se deben solicitar pruebas cruzadas, un hemograma y estudio de coagulación. Como regla general, debe recordarse que una pérdida sanguínea de 1 ml requiere una transfusión de 3 ml de cristaloides. El relleno

del volumen vascular depleccionado debe monitorizarse mediante sonda vesical permanente, manteniendo el ritmo de excreción alrededor de 0,5 ml/kg de peso/h (o 30 ml/h) (1).

MEDIDAS ESPECÍFICAS

Atonía uterina

Tratamiento médico

El tratamiento médico inicial de la atonía uterina es la administración de oxitocina combinada con masaje uterino. La oxitocina puede administrarse por vía endovenosa, en infusión, a 100-500 mU/min (2) (que corresponde a 10-20 UI en 500 ml de suero fisiológico en 10 minutos) (6). No se deben superar las 40 UI (6). La vía intramuscular puede ser otra opción para la administración farmacológica. En el caso de que no lo sea, la inyección se debe mantener la perfusión de oxitocina durante 24 horas a 2-4 mU/min (10-20 UI en 500 ml de suero fisiológico / 8h) (1).

Si persiste la atonía a pesar de la oxitocina y el masaje uterino, se pueden utilizar las prostaglandinas. El carboprost, análogo 15-metilado de la prostaglandina F2a, (Hemabate®) está disponible en ampollas de 1 ml, con 250 mcg de principio activo. Una sola dosis intramuscular es eficaz en el 75-80% de los casos. En el caso de que no lo sea, la inyección se puede repetir cada 15-90 minutos hasta una dosis máxima de 2 mg; es decir, 8 dosis. Sin embargo, si con la administración de dos dosis en 15 minutos no se consigue cohibir la hemorragia, se deben plantear otras opciones de tratamiento. Si, por el contrario, las medidas resultan ser efectivas, una de las opciones es la administración de 1 ampolla cada 8 horas durante las primeras 24 horas y 1 cada 12 horas las 24 horas siguientes (1). No debe utilizarse en caso de enfermedad pulmonar o cardiovascular subyacente dados los efectos vasoactivos del preparado (2).

La prostaglandina E1 (misoprostol) puede ser útil en el tratamiento de la hemorragia postparto a dosis de 800-1000 mcg vía rectal (6)(8). El hecho de ser el único agente uterotónico termoestable puede ser ventajoso para su utilización en países en vías de desarrollo, donde la refrigeración de los fármacos puede ser un problema (5). Se añade la posibilidad de ser útil en pacientes con hipertensión y asma, en los que está contraindicado el uso del carboprost y la metilergometrina (7).

La administración de derivados ergotínicos es otra de las opciones a tener en cuenta. La metilergometrina (Methergin®) está disponible en ampollas de 1 ml que contienen 0,2 mg de principio activo. Se puede utilizar a dosis de 0,2 mg intramusculares/2-4 horas, sin superar 1 mg de dosis total (5 ampollas) (1). Nunca debe administrarse por vía endovenosa (7) por el riesgo de provocar crisis hipertensivas, espasmo coronario e infartos de miocardio. La impredecible absorción por la vía intramuscular impiden su uso rutinario (1).

Tratamiento quirúrgico (3)

En los casos en que no se consiga detener la hemorragia con el tratamiento médico, se debe optar por el tratamiento quirúrgico. A continuación se exponen algunas de las opciones terapéuticas a considerar.

- Ligadura de las arterias uterinas

La ligadura es alta o baja dependiendo del nivel en el que se realiza en relación con el segmento. En la segunda de las opciones tener especial cuidado en no englobar el uréter. Existe la posibilidad de realizar la ligadura por vía vaginal, realizando una colpotomía anterior circular que permita disecar la plica vesicouterina, pero existen pocos casos publicados en la literatura.

- Ligadura de las arterias hipogástricas

Consiste en la apertura de 8-10 cm del espacio retroperitoneal paralelo al uréter y disecar la arteria ilíaca interna, identificar su rama posterior (arteria obturatrix) y ligar por debajo de ésta. No es una técnica fácil ni exenta de complicaciones.

- Taponamiento

El taponamiento puede realizarse con gasa o con balón. En el primero de los casos, bajo analgesia e infusión oxitócica, se procede a la introducción de 15-20 m de gasa, pudiendo ser de ayuda la utilización de una rama de un fórceps o una espátula. Es importante que el fondo uterino quede bien taponado. Posteriormente se debe colocar una sonda vesical. En el caso del taponamiento con balón, se pueden utilizar sondas de Foley o de Sengstaken-Blakemore. La segunda, diseñada para cohibir las hemorragias por varices esofágicas, permite infundir a través del extremo gástrico prostaglandina F2a. Además, facilita el drenaje de la cavidad, permitiendo la valoración de la pérdida sanguínea.

- Devascularización progresiva del útero

Consiste en disminuir el aporte sanguíneo al útero mediante la ligadura progresiva de los distintos vasos que lo irrigan. En un primer tiempo se ligan los vasos uterinos, en el segundo los ligamentos redondos, y por último los vasos útero-ováricos. Ésta es la denominada técnica de Tsirulnikov.

- Suturas “en abrazadera” de las paredes uterinas o técnica de B. Lynch

Consiste en dar puntos a nivel del segmento, desde la cara anterior a la posterior del útero, de tal forma que el hilo comprima el fondo uterino. Previamente se debe evaluar la posibilidad de éxito, comprobando el cese de hemorragia vaginal tras la compresión bimanual del útero.

- Embolización arterial

Sus principales indicaciones son los partos vaginales con desgarros complejos, en los que puede indicarse de entrada o tras el fallo de otras técnicas, y tras el fallo de otros procedimientos en las cesáreas. Consiste en la introducción de un catéter por la arteria femoral y, a través de la ilíaca, localizar la arteria uterina y embolizar el vaso sanguíneo. En el caso de que éste no pueda ser identificado, se procede a la embolización selectiva de la rama anterior de la arteria hipogástrica.

- Histerectomía hemostática

Debe ser considerada la última opción para el tratamiento. La histerectomía puede ser

total, que implica una mayor dificultad, o subtotal, que no soluciona las hemorragias procedentes de los vasos cervicales y segmentarios. Para este último problema se puede fruncir el útero restante por transfixión en "X".

Desprendimiento parcial de placenta y placenta retenida

Si tras la tracción controlada de cordón umbilical y rectificación uterina (maniobra de Brandt-Andrews) no se produce el alumbramiento puede deberse a que la placenta no está desprendida o que, aun estando, ha quedado retenida (2).

Ante la falta de desprendimiento total de la placenta se debe pensar en la atonía uterina, anomalías uterinas (miomas o malformaciones), o anomalías placentarias (forma, tamaño, localización o inserción patológicas) (1). Se procederá a la extracción manual con el borde cubital de la mano, separando la placenta de su lecho por el plano de clivaje (2). La infusión de oxitocina intraumbilical parece ser útil como alternativa a la extracción manual, pero son necesarios más estudios para confirmar su eficacia (5). Ante la dificultad de las extracciones manual se sospechará una anomalía de la inserción placentaria. El diagnóstico definitivo debe ser anatopatológico, tras legrado uterino puerperal con cuchara de Pinard. Como regla general, se puede optar por el tratamiento conservador en el caso de una placenta accreta parcial con hemorragia leve y deseo reproductivo. En el resto de los casos se optará, salvo excepciones, por la histerectomía (1).

La placenta retenida se produce por la hiperdinamia de anillos de constrictión por encima del segmento superior y se clasifica en incarcerada o engatillada dependiendo de que la retención intrauterina es total o parcial (2). La administración de nitroglicerina intravascular (50-200 mcg) es una opción para la relajación uterina y evita el uso anestesia general, en el caso de que ésta fuera requerida. Se debe monitorizar la presión arterial para evitar el desarrollo de hipotensión (4).

Traumatismos en útero y canal blando del parto

La rotura uterina, la dehiscencia de la cicatriz de la cesárea y la extensión de la histerotomía hasta las arterias uterinas pueden causar hemorragia en el posparto. Si la sutura no es posible se optará por la histerectomía.

La inversión uterina es una causa rara de la hemorragia del alumbramiento, pero potencialmente grave. La inserción fúndica de la placenta, la maniobra de Credé y la excesiva tracción sobre el cordón umbilical son posiblemente las causas más frecuentes. Es fundamental el diagnóstico y manejo precoz. El tratamiento consisten en la relajación uterina con halotano, ritodrine o nitroglicerina; la reducción manual vaginal (maniobra de Johnson) o abdominal y el mantenimiento de la posición mediante administración de fármacos uterotónicos (1).

Las laceraciones a nivel cervical y vaginal también deben tenerse en cuenta. Su sutura debe ser cuidadosa para evitar lesionar estructuras vecinas. La reparación debe realizarse por laparotomía en los desgarros cervicales que se extienden hacia el segmento inferior y en los vaginales que se extienden hacia el ligamento ancho (1). Puede considerarse la em-

bolización selectiva como opción terapéutica (4).

Los hematomas se clasifican según su relación con el músculo elevador del ano. Los infraelevadores se presentan como dolor progresivamente más intenso y tumoración fluctuante muy dolorosa al tacto (1). Los hematomas vaginales no deben ser drenados, porque la manipulación puede aumentar el sangrado y frecuentemente es difícil identificar y ligar los vasos sanguíneos. El drenaje se realizará en caso de los hematomas en expansión que causen hipovolemia, los dolorosos, los localizados en la zona de la episiotomía y los infectados (1)(7). Tras la limpieza del lecho, se procederá a la sutura por planos, la colocación de un drenaje y de taponamiento vaginal con sonda vesical durante 12-24 horas a lo que se añade la prescripción de antibioterapia de amplio espectro. Los hematomas supranelevadores son infrecuentes, pero potencialmente peligrosos. Se manifiestan como dolor sordo y permanente en hipogastrio, asociado a defensa abdominal e hipovolemia. El tratamiento inicial es el conservador, pero en el caso de inestabilidad hemodinámica será necesario el tratamiento quirúrgico (embolización, ligadura de vasos, hysterectomía). Pueden ser útiles los trajes anti-shock MAST (1).

Coagulopatías

Las coagulopatías pueden producirse por consumo de los factores de coagulación, por administración de gran cantidad de concentrado de hematíes en una hemorragia grave, o por coagulación intravascular diseminada, que se puede desarrollar en el contexto de los abrupcio placentae, embolia de líquido amniótico, retención prolongada de feto muerto y sepsis postabortionis. El tratamiento consiste en la reposición de los factores de coagulación deficitarios mediante la administración de plasma fresco congelado. Si la alteración se debe a hipofibrinogenemia la administración de crioprecipitado puede corregir el defecto (2). El factor VII activado recombinante ha sido aprobado como opción terapéutica en el caso de que la terapia convencional falle (7).

PREVENCIÓN

La prevalencia de la hemorragia posparto aumenta conforme se alargue la duración del tercer periodo del parto (5). En el clásico ensayo clínico Bristol de Prendiville y col. se comparó la administración de fármacos uterotónicos a la salida el hombro anterior y tracción controlada de cordón frente al manejo expectante del alumbramiento, viéndose una incidencia significativamente menor de hemorragia en el grupo del manejo activo (5). Estos hallazgos fueron confirmados en la revisión Cochrane que incluye 5 ensayos clínicos que comparan el manejo activo (úterotónicos antes de la salida de la placenta, clampaje precoz de cordón y tracción) frente al expectante (salida espontánea de la placenta sin la utilización de uterotónicos, ni tracción) en aproximadamente 6.000 mujeres (9).

Con el objetivo de acortar el tiempo de la expulsión placentaria, Zuspan propone la expresión placentaria descrita por Brandt-Andrews. Esta maniobra puede realizarse cuando la placenta está ya desprendida y se encuentra en el segmento o en la parte superior de la vagina. Consiste en tomar con una mano el cordón y, estando la otra colocada en el abdomen materno, entre la sínfisis y el fondo uterino, desplazar el útero hacia arriba, rectificán-

dolo. La utilización de la maniobra de Credé no ofrece ventaja alguna en la prevención de la hemorragia y es dolorosa (3).

A cerca de la elección del fármaco uterotónico ideal, existen varias referencias en la literatura. Al comparar la combinación de oxitocina y metilergometrina con oxitocina sola, la primera opción es más efectiva, pero produce más efectos adversos sobre la paciente. Referente a la oxitocina, no está claro si el momento óptimo de administración es previo o posterior a la salida de la placenta. La administración intraumbilical es efectiva, pero se asocia a una aumento de transfusión fetomaterna. La vía endovenosa puede también ser utilizada para la administración de 10 UI en bolo, sin consecuencias hemodinámicas para la madre y con menor sangrado, según el resultado de un ensayo clínico aleatorizado realizado para evaluar dicho evento (8). Si estos hallazgos se confirman, sugieren que la oxitocina en bolo es preferible a la infusión lenta y que el momento de administración debería comenzar con la salida del hombro anterior fetal (5). Según dos revisiones Cochrane, las prostaglandinas administradas de forma profiláctica no ofrecen ventajas frente a los uterotónicos inyectables.

ALGORITMO DE ACTUACIÓN FRENTE A HEMORRAGIA POSTPARTO

Medidas generales

- Sondaje vesical (valorar sonda permanente) + masaje uterino.
- Canalizar 2 vías periféricas. Hemograma, coagulación y pruebas cruzadas.
- Infusión de cristaloides 3 ml por 1 ml perdido (Ringer Lactato). Transfusión de concentrado de hematíes.
- Efedrina 1 amp en 9 ml de SF, a pasar bolos lentos de 2cc para hipotensión.
- Uterotónicos:
 - Oxitocina 10-40 UI iv en 1.000 SF en 20 minutos. Proseguir con 10-20 UI en 500 / 8 horas.
 - Hemabate 1 inyec im/ 15-90min, máximo 8 dosis (valorar inefectividad a partir de la segunda). Proseguir 1 amp / 8 h 1er día y 1 amp/12 h 2º día. (¡¡contraindicado en patología cardiopulmonar!!)
 - Methergin 1 amp im/2-4 h, máximo 5 dosis (¡¡Cuidado con elevación de TA e isquemia cardiaca!!)
 - Misoprostol 4-5 comprimidos rectales.

Medidas específicas

- Si placenta in-utero (desprendimiento parcial o retención): extracción. Si restos, legrado. Valorar alteraciones de la placentación.
- Revisión de integridad de cavidad y canal blando del parto. Valorar posibilidad de sutura o embolización arterial selectiva.

- Si inversión uterina, reducción con relajantes (pre-par) y mantenimiento con uterotónicos.
- Taponamiento con gasa o con balón (Foley y Sengstaken-Blakemore).
- Técnicas quirúrgicas: embolización, ligaduras-devascularización, sutura en abrazadera, histerectomía.
- Corrección de alteraciones de la coagulación:
 - Plasma fresco congelado en consumo de fact de coagulación.
 - Crioprecipitados en hipofibrinogenemia.
 - Factor VII activado recombinante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo sobre asistencia al parto y puerperio patológicos. Sección de medicina perinatal de la Sociedad Española de ginecología y obstetricia. Manual de asistencia al parto y puerperio patológicos. Hemorragias del alumbramiento: atonía uterina, retención de restos placentarios y desgarros. 493-505. Placentas adhrentes. 507-519. Inversión uterina puerperal. 521-539. Hematomas puerperales. 541-554. Ed: Fabre-González, 1999.
2. J.A. Usandizaga, P. De la Fuente. Tratado de obstetricia y ginecología. Patología del alumbramiento. 518-528. Ed: Mc Graw-Hill Interamericana. 1997.
3. Izquierdo González F. Tratamiento quirúrgico de las hemorragias del alumbramiento. Cienc Ginecol 2005; 3: 190-200.
4. Hernández-Aguado, Medina. Hemorragia postparto. Manejo. III Jornadas de actualizaciones en ginecología y obstetricia. 2006.
5. Silverman F. Management of the third stage of labor. UpToDate 2006.
6. Puertas A, López Gallego MF. Hemorragia del alumbramiento y postparto inmediato. XX Congreso Nacional de Medicina Perinatal.
7. Davies GA, Tessier JL, Woodman MC, Lipson A, Hahn PM. Maternal hemodynamics after oxytocin bolus compared with infusion in the third stage of labor: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2005 Feb;105(2):294-9.
8. J Jacobs A. Treatment of postpartum hemorrhage. UpToDate 2004.
9. Prendiville WJ, Elborne D, McDonald S. Active versus expectant management in the third stage of labour (Cochrane Review). Cochrane Database Sist. Rev 2000;:CD000007.
10. McDonald S, Abbott JM, Higgins SP. Prophylactic ergometrine-oxytocine versus oxytocin for the third stage of labour. Cochrane Database Sist. Rev 2004;:CD000201.

Diagnóstico prenatal

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 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.- PREVENCIÓN 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 y 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 mas 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 mas 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 solo con los factores de riesgo.

VII CURSO TÉORICO-PRÁCTICO SOBRE DOPPLER EN GINECOLOGÍA, OBSTETRICIA Y ECO-CARDIOGRAFÍA FETAL.

Institut Clínic de Ginecología, Obstetricia i Neonatología

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

- Mediante la medición del doppler de las arterias uterinas se pueden 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 mas reproductible, objetivo y el mas 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 del 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, Obstetricia i Neonatología. Barcelona, 5 - 7 de Mayo de 2005

LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS.

ETIOLOGÍA. CLASIFICACIÓN.

DIAGNÓSTICO PRENATAL.

Amaia Oiazarzabal y Aitziber Elvira

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas afectan aproximadamente al 3-6% de los recién nacidos, de las cuales el 2-2,5% se consideran malformaciones mayores. Están ampliamente documentado que las anomalías congénitas son la primera causa de mortalidad y de morbilidad infantil en las sociedades desarrolladas. Por todo lo cual el diagnóstico prenatal, con la ayuda de la genética y la ecografía, se ha convertido en trascendental dentro de la obstetricia.

TERMINOLOGÍA

- **MALFORMACIÓN:** defecto morfológico o estructural primario de un órgano, parte de un órgano o de una región del organismo que resulta de un proceso de su desarrollo intrínsecamente anormal debido a factores genéticos o ambientales. Se subdividen en:
 - **Malformaciones mayores:** son aquellas malformaciones que tienen consecuencias estéticas importantes o necesitan atención médica obligada, siendo subsidiarias además de corrección quirúrgica. Ej.: mielomeningocele.
 - **Malformaciones menores:** son aquellas malformaciones que no comportan un trastorno estético ni representan un problema médico importante para el paciente, no requiriendo obligatoriamente corrección quirúrgica ni tratamiento médico. Es más frecuente en individuos con síndromes malformativos. En ocasiones sirve de orientación para la sospecha de la posible existencia de otros defectos más importantes. Ej.: orejas de implantación baja.

- **DISRUPCIÓN:** defecto morfológico o estructural de un órgano o parte del cuerpo, resultante de la influencia externa o de una interferencia, en un proceso de desarrollo que inicialmente era normal. Ej.: defecto segundo a brida amniótica.
- **DEFORMACIÓN:** anomalía en la posición de partes del cuerpo que estaban previamente bien desarrolladas debido a fuerzas mecánicas extrínsecas al útero. Ej.: pie equinovaro.
- **DISPLASIA:** organización anormal de las células dentro de los tejidos, provocando alteraciones en la estructura y en el aspecto morfológico de los mismos. Ej.: displasia esquelética.
- **SÍNDROMES:** conjunto de anomalías que ocurren simultáneamente y que supuestamente están relacionados etiopatogénicamente. Ej.: síndrome de Turner.
- **SECUENCIA:** conjunto de anomalías en las cuales un defecto único, conocido o supuesto, desencadena una cascada de anomalías estructurales o funcionales. Ej.: síndrome de Potter.
- **ÁREA DEFECTUOSA POLITÓPICA.** Patrón de anomalías derivadas de la afectación de un solo área del desarrollo. Ej.: holoprosencefalia.
- **ASOCIACIÓN:** dos o más anomalías que no están patogénicamente relacionadas pero que aparecen juntas con mayor frecuencia que la determinada por el azar. Ej.: asociación de VATER.

FRECUENCIA

ETIOLOGÍA

Las causas de las malformaciones congénitas se pueden dividir en dos grandes grupos, las causas genéticas y las no genéticas. La contribución relativa de las diversas etiologías a la frecuencia global de defectos congénitos se estima que es:

- anomalías monogénicas: 15-20%
- anomalías cromosómicas: 5%
- exposiciones medioambientales (enf. materna, infecciones, fármacos...): 10%
- multifactoriales, poligénico o desconocido: 60-70%

Causas genéticas

- Anomalías cromosómicas:
 - *Numéricas:* alteración del número total de cromosomas. Ej.: trisomía 13, 18 ó 21.
 - *Estructurales:* alteración de la estructura de los cromosomas manteniendo el número euploide de los mismos. Puede ser consecuencia de inversiones, traslocaciones, delecciones, duplicaciones...

- Anomalías monogénicas: mantienen la herencia mendeliana.
 - *Autosómica dominante*. Ej.: síndrome de Marfan.
 - *Autosómica recesiva*. Ej.: fibrosis quística.
 - *Ligada al cromosoma X*. Ej.: hemofilia.
- Patrón de herencia no mendeliana:
 - *DNA inestable*: se ha visto que algunos genes presentan regiones inestables constituidos por repeticiones de tripletes, generalmente el triplete CGG. Si el número de tripletes repetidos alcanza un nivel crítico, el gen involucrado puede ser metilado y así inactivado. Esto puede provocar anomalías fenotípicas. Ej.: síndrome del X frágil.
 - *Imprinting*: consiste en la diferente expresión del material genético dependiendo de que sea heredado de la madre o del padre, es decir, que la misma información genética puede resultar un fenotipo diferente según sea trasmisido de la madre o del padre. Ej.: síndrome de Prader-Willi y síndrome de Angelman.
 - *Herencia mitocondrial*. Ej.: síndrome de Kearns-Sayre.
 - *Mosaicismo*: individuo o tejido que tiene al menos dos líneas celulares con diferente cariotipo que derivan de un solo cigoto. Es más frecuente en los cromosomas sexuales.
 - *Defectos poligénicos o multifactoriales*: son los atribuidos a alteraciones de varios genes e incluso a interacción con factores ambientales. El riesgo de recurrencia es aproximadamente del 2-3%. Ej.: cardiopatías congénitas, fisura palatina, mielomeningocele...

Causas no genéticas: Teratógenos

Teratógeno se define como cualquier factor ambiental capaz de causar una anomalía en la forma o en la función cuando actúa sobre el desarrollo fetal. Actúa produciendo muerte celular, alterando el normal crecimiento de los tejidos o interfiriendo sobre la diferenciación celular normal. La consecuencia de estos efectos puede ser la pérdida fetal, el retraso del crecimiento, las malformaciones congénitas o las alteraciones en el desarrollo neurológico. Es fundamental el momento en el que actúan durante el embarazo:

- En las primeras dos semanas del embarazo se aplica la “ley del todo o nada”: si la mayoría de las células están dañadas, el embrión no se implantará o sufrirá un aborto, en cambio, si hay muy pocas células dañadas, serán compensadas por otras pluripotenciales.
- El embrión es más sensible a teratógenos durante la organogénesis, es decir, entre las 2 y 10 semanas.
- Durante el periodo fetal los teratógenos pueden provocar retraso en el crecimiento o alteraciones del sistema nervioso central que pueden no ser visibles al nacer.

- La respuesta a los teratógenos es muy individual, no solo está influenciado por el momento en el que actúan, también depende de la susceptibilidad o predisposición genética de la madre y del feto.

Hay diferentes grupos de teratógenos:

- Enfermedades maternas

Hay varias enfermedades que están asociadas a malformaciones congénitas. El mecanismo consiste en la difusión de metabolitos o de anticuerpos a través de la placenta que resultan tóxicos para el feto. El control médico del embarazo va a ser fundamental en estas mujeres como único modo de minimizar el riesgo de afectación fetal de estas enfermedades. Ej.: DMID (presenta un riesgo 2-3 veces mayor de anomalías, sobre todo cardíacas o espina bífida); fenilcetonuria (asociado a microcefalia, retraso mental y malformaciones cardíacas); enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Graves...

- Infecciones maternas

Tras la exposición materna a agentes infecciosos, la patogénesis de los defectos fetales suele estar relacionado con la invasión directa de los tejidos fetales provocando daño debido a la inflamación y a la muerte celular. Ej.: TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus y herpes), varicela, parvovirus B19...

Hay varios signos ecográficos inespecíficos que pueden sugerir una infección fetal: microcefalia, calcificaciones cerebrales o hepáticas, retraso del crecimiento intrauterino, hepatoesplenomegalia, malformaciones cardíacas, hidrocefalia...

- Fármacos y drogas

La ingestión materna de fármacos o drogas, tanto por causas médicas o recreacionales, pueden producir malformaciones fetales o neonatales.

Hay una serie de fármacos con contraindicación absoluta durante el embarazo, es decir, que no existe indicaciones terapéuticas maternas que justifiquen su potencial riesgo para el desarrollo embrio-fetal. Ej.: dietilestilbestrol, talidomida, retinoides sintéticos, warfarina... Por el contrario hay algunos medicamentos con efecto teratogénico que se permite su uso durante el embarazo ya que el riesgo de la enfermedad para la madre, para el feto o para ambos, supera el riesgo del fármaco para producir defectos congénitos. Ej.: litio, ácido valproico, carbamacepina, metotrexate...

Dentro de las drogas se puede citar el alcohol que está asociado a la embriopatía alcohólica caracterizado por deficiencia del crecimiento pre y posnatal, retraso mental y facies característica; el tabaco asociado sobre todo al retraso de crecimiento; la cocaína...

- Agentes físicos y químicos.

Una amplia variedad de agentes físicos y químicos se han asociado a la patogénesis de las malformaciones congénitas: radiaciones ionizantes, hipertermia materna, ingestión de mercurio...

INFORMACIÓN TELEFÓNICA. Desde 1976 en España existe el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) que es un programa de investigación clínico-epidemiológico de defectos congénitos. El ECEMC dispone de dos servicios información telefónica: uno para los profesionales sanitarios, SITTE, Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos español (tlf:913877534) y otro para la población general, SITE, Servicios de Información Telefónica para las Embarazadas (tlf:913877535).

CLASIFICACIÓN DE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Malformaciones del sistema nervioso

Aproximadamente el 1 por mil de los recién nacidos presentan algún tipo de anomalía craneoencefálica y representan un 15% del total de las malformaciones. Se pueden clasificar en:

- Alteraciones del desarrollo:
 - Hidrocefalia
 - Agenesia del cuerpo calloso
 - Holoprosencefalia
 - Microcefalia
 - Quistes aracnoideos
 - Quistes de los plexos coroideos
- Alteraciones destructivas:
 - Hidranencefalia
 - Porencefalia
 - Tumores intracraneales
 - Hemorragias intracraneales
- Alteraciones de la fosa posterior:
 - Síndrome de Dandy-Walker
 - Quiste aracnoideo retrocerebeloso
 - Síndrome de Joubert
 - Megacisterna magna
- Alteraciones abiertas del tubo neural:
 - Anencefalia
 - Encefalocele
 - Mielomeningocele
 - Espina bífida cerrada u oculta

Cardiopatías congénitas

Son unas de las malformaciones congénitas más comunes, afectando a 8 por 1000 de los recién nacidos y unas de las que más se escapan del diagnóstico ecográfico prenatal. El 90% de las cardiopatías aparecen en gestantes sin factores de riesgo y presenta una tasa de recurrencia tras el nacimiento de un hijo afecto del 2-5%. Se dividen en:

Cardiopatías orgánicas:

- Situación cardíaca anómala:
 - Dextrocardia
 - Ectopia cordis
- Morfología cardíaca anómala:
 - Hipoplasia de cavidad izda. o dcha.
 - Atresia, estenosis, displasia de válvulas aurículo-ventriculares
 - Atresia, estenosis pulmonar y aórtica
 - Enfermedad de Ebstein
 - Miocardiopatías
 - Comunicación interventricular
 - Comunicación interauricular
 - Aurícula única. Ventrículo único.
 - Canal aurículo-ventricular
- Visualización de anomalías de grandes vasos:
 - Tetralogía de Fallot
 - Transposición de grandes vasos
 - Doble salida del ventrículo dcho.
 - Tronco arterioso
 - Coartación aórtica
- Tumores cardíacos

Cardiopatías funcionales:

- Ritmos irregulares
- Taquicardia paroxística
- Bradicardia. Bloqueo A/V.

Patología pulmonar

Las malformaciones intrínsecas pulmonares son un grupo de malformaciones muy raras, pero su diagnóstico prenatal es muy importante debido a su posible letalidad en función del compromiso pulmonar que presenten. Entre ellas se pueden citar:

- Acúmulos líquidos pulmonares: quilotórax, hidrotórax.
- MAQ: malformación adenomatosa quística
- Secuestro pulmonar
- Quistes broncogénicos

Malformaciones abdominales

Las más importantes son:

- Onfalocele
- Gastrosquisis
- Malformaciones intestinales
- Atresia esofágica, duodenal...
- Íleo meconial
- Enfermedad de Hirschprung
- Quiste de ovario
- Calcificaciones abdominales
- Malformaciones del diafragma:
 - Defecto completo o agenesia
 - Hernia de Bochdalek o posterolateral
 - Hernia de Morgagni o anteromedial

Malformaciones del aparato urinario

Las alteraciones nefrourológicas son las más frecuentes, representando el 28% del total de las malformaciones congénitas. Entre ellas se encuentran:

- Agenesia renal
- Riñón poliquístico
- Riñón multiquístico
- Displasia renal
- Uropatías obstructivas:
 - obstrucción pieloureteral
 - obstrucción ureterovesical
 - obstrucciones uretrales
- Síndrome de Prune-Belly (abdomen en ciruela)
- Malposiciones renales: riñón pélvico

Malformaciones musculoesqueléticas

Las anomalías óseas y en especial las anomalías de las extremidades fetales, son de los defectos más frecuentes en el neonato, afectando al 1,5-2,4 por 1.000 recién nacidos. Se clasifican en:

Anomalías de los huesos largos:

- Disostosis: engloba las ausencias, reducciones y/o incurvaciones de uno o más de un grupo de huesos largos. Afecta a 1 de cada 20.000 recién nacidos. Ej.: agenesia, hipoplasia del radio.
- Condrodisplasias: grupo de alteraciones óseas que forman parte de una enfermedad sistémica esquelética. Afecta a 1 de cada 4.000 recién nacidos. Se dividen en:
 - con trasparencia ósea aumentada:
 - Acondrogenesia
 - Osteogénesis imperfecta tipo II
 - con trasparencia ósea normal:
 - Displasia tanatofórica
 - Acondroplasia
 - Displasia campomélica
 - Condrodisplasia punctata
 - Síndrome de polidactilia con costillas cortas

Anomalías de manos y pies:

- Agenesia: focomelia, amelia, adactilia...
- Anomalías de la segmentación: sirenomelia, sindactilia, polidactilia...
- Anomalías de la posición: tálipes, talipómano

Anomalías articulares:

- Artrogrirosis múltiple congénita

Malformaciones faciales

Las más destacables son:

- Micrognatia
- Labio leporino, fisura palatina
- Hipo-hipertelorismo
- Tumores: teratomas, hemangiomas faciales...

DIAGNÓSTICO PRENATAL

Durante las últimas décadas el diagnóstico prenatal ha ido adquiriendo cada vez mayor relevancia dentro de la obstetricia, siendo su objetivo el diagnóstico precoz de fetos con anomalías congénitas o alteraciones genéticas. Con la detección de malformaciones congénitas se quiere conseguir:

- Informar y preparar a los padres para el nacimiento de un hijo afecto.
- Permitir si es posible el tratamiento intraútero del feto o programar el parto en un centro especializado para el tratamiento posnatal.
- Permitir una interrupción legal del embarazo.
- Aportar información a los padres para que ellos deciden cuál de las tres opciones anteriores elegir.

Tenemos tres tipos de métodos de estudio diferentes:

- *Screening bioquímico*

Consiste en la determinación en suero materno de determinados marcadores bioquímicos que ayudan a identificar la población de alto riesgo a la que ofrecerle otros métodos de diagnóstico prenatal más específicos. Nos orientan sobre todo hacia defectos del tubo neural o hacia las cromosomopatías. Los marcadores más utilizados en el primer trimestre son la PAPP-A (proteína placentaria asociada a la gestación) y la fβ-hCG (fracción β libre) y el segundo trimestre, la AFP (alfa-fetoproteína), la hCG (gonadotrofina coriónica humana) y uE3 (estriol no conjugado).

La tasa de detección del screening bioquímico asociado al riesgo de la edad, es del 65% con una tasa de falsos positivos del 5%.

- *Diagnóstico genético*

Consiste en técnicas invasivas mediante las cuales obtenemos células fetales para la realización de estudio citogenético. Actualmente las técnicas más utilizadas son:

- Amniocentesis: consiste en la extracción de líquido amniótico mediante la punción uterina vía transabdominal. La determinación del cariotipo fetal se realiza tras técnicas de cultivo celular que duran unos 12-15 días. Existe la posibilidad de realizar un estudio rápido mediante técnicas de FISH o PCR para la detección de trisomías o monosomías de los cromosomas más habituales. El líquido amniótico extraído sirve también para la medición de niveles de alfa-fetoproteína y acetilcolinesterasa. Para el diagnóstico prenatal la amniocentesis se realiza generalmente entre las 15-18 semanas de gestación.
- Biopsia de las vellosidades coriales: consiste en la extracción de una muestra de vellosidades coriales para su análisis citogenético o bioquímico basándose en que el corion es de origen fetal. Puede realizarse por vía transabdominal o transcervical. Suele realizarse entre las semanas 10-13, aunque es factible desde la 8^a - 9^a semana.
- Cordocentesis: consiste en la punción del cordón umbilical para la obtención de muestra de sangre fetal. Se puede realizar desde la semana 17 hasta el final del

embarazo. Su principal indicación es la determinación urgente del cariotipo fetal en épocas avanzadas de gestación pero también se realiza para estudio hematológico fetal, estudio de afectación fetal ante infecciones maternas, etc.

- Diagnóstico genético preimplantacional: hoy en día tenemos la opción de realizar un diagnóstico genético previo a la implantación del embrión. Consiste en biopsiar una o varias células de embriones de cuatro a ocho células obtenidos in vitro, y realizar el estudio genético a la célula extraída. Es útil para enfermedades ligadas al X, para algunas enfermedades monogénicas autosómicas, para mujeres abortadoras de repetición...
- Análisis de células fetales en sangre materna: técnica que está en plena investigación. Analizan las células fetales que alcanzan la circulación materna a través de la placenta.

- **Diagnóstico ecográfico**

El estudio ultrasonográfico es el método diagnóstico fundamental de las malformaciones congénitas. Mediante la ecografía se pueden detectar las anomalías estructurales pero también se diagnostican marcadores ecográficos que seleccionan a gestantes con mayor riesgo de padecer cromosomopatías. Durante un embarazo de curso normal se recomienda la realización de tres exploraciones ecográficas, una por cada trimestre: entre la 8-12 semanas; entre la 18-20 semanas y entre la 34-36 semanas.

- Ecografía del primer trimestre: además de datar la gestación, la utilización de la sonda vaginal ha permitido que esta ecografía sirva también para el cribado de malformaciones, sobre todo las del polo cefálico. Entre los marcadores ecográficos del primer trimestre se encuentran:

- TN (translucencia nucal): es una marcador mayor de cromosomopatías fetales. Es el grosor ecográficamente anecogénico que se observa entre la parte externa del hueso occipital y la parte interna de la piel a nivel de la nuca fetal. Hay múltiples estudios que relacionan el aumento de la TN con un mayor riesgo, sobre todo de cromosomopatías, pero también de malformaciones estructurales mayores, en especial de cardiopatías. La tasa de detección de cromosomopatías de la TN asociado a la edad materna es del 75-80% con un 5% de falsos positivos.
- Ausencia del hueso nasal
- Doppler del ductus venoso

- Ecografía del segundo trimestre: la exploración ecográfica de estas semanas es fundamental para el diagnóstico ecográfico de las malformaciones congénitas, por este motivo se debe realizar por obstetras dedicados exclusivamente a la ecografía. Los marcadores ecográficos más relevantes que están presentes en estas semanas son:

- Edema nucal
- Huesos largos cortos
- Hiperrefringencia intestinal

- Ectasia piélica
- Foco hiperecogénico intracardíaco
- Hipoplasia o ausencia del hueso nasal

Durante las últimas décadas mediante la ecografía se han ido diagnosticando prenatalmente un mayor número de malformaciones congénitas. Valorando los resultados aportados por el EUROCAT (base de datos europea de malformaciones congénitas) la tasa de detección prenatal de malformaciones congénitas severas mediante ecografía es del 64% en Europa, siendo en el 68% de los casos el diagnóstico previo a las 24 semanas de gestación. Se debe comentar que el porcentaje de diagnóstico ecográfico varía en función del tipo de malformación, presentando la mayor tasa de detección prenatal la anencefalia, y la menor, las cardiopatías.

BIBLIOGRAFÍA

- Lombardía Prieto J., Fernández Pérez M. Perinatología. Defectos congénitos. En: Ginecología y Obstetricia. Manual de consulta rápida. 2003. p.483-489.
- Martínez-Frías M.L., Rodríguez-Pinilla E., bermejo Sánchez E. Consideraciones generales de teratógenos: principales agentes teratogénicos. En: Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. 2003. p.967-976.
- Díaz Recaséns J., Plaza Arranz J., Fernández moya J.M. Malformaciones congénitas: clasificación y formas comunes. En: Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. 2003. p.977-994.
- Sabriá Rius J.; Bach Vallmajor C., Sabriá Bach J. Cromosomopatías. Formas más frecuentes. En: Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. 2003. p.995-1003.
- Bajo Arenas J.M.. Ultrasonografía Obstétrica. Marban.2002. p.139-292.
- Garne E, Loane M, Dolk H y col. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformation in Europe. Ultrasound Obstet Gynecol 2005. Jan; 25(1):6-11.
- Brezinka C. Opinión.Reading the EUROCAT study. Ultrasound Obstet Gynecol. Jan;25(1):3-5.
- Carlos A. Bacino, MD. Aprouch to congenital malformations. Up to date. 2006.
- Henry Ostner, MD. Etiology of birth defects. Up to date. 2006.
- William Hogge, MD, Tracy Prosen, MD. Principles of teratology. Up to date. 2006.
- Sahin Aksoy. Antenatal screening and its possible meaning from perspective. Journal List. BMC Med Ethics. V.2;2001.

DIAGNÓSTICO PRENATAL ECOGRÁFICO DE CARDIOPATÍAS.

LOS 5 PLANOS DE YAGEL (3VT).

Amaia Oyarzabal Urkiola

Cardiopatía congénita (CC) es toda malformación estructural resultante de la morfogénesis del corazón y de los grandes vasos intratorácicos. Afecta aproximadamente al 0,5-1% de los recién nacidos, siendo la mitad de ellos, defectos menores, fácilmente corregibles por cirugía. Aunque el pronóstico a corto y a largo plazo ha cambiado favorablemente, ante el diagnóstico de una CC en la vida fetal hay que considerar que la mortalidad global se acerca al 25-35%, un 60% durante el primer año de vida.

En cuanto a los factores de riesgo, las CC se dan por igual en todos los grupos étnicos y no muestra diferencias en cuanto a su frecuencia con respecto al sexo, aunque sí se han descrito diferencias en cuanto al sexo para determinados CC. Cuando la CC aparece de forma aislada, la etiología exacta es desconocida, pudiendo ser debida a un defecto genético simple, teratógenos o trastorno poligénico y multifactorial, siendo esta última la más probable.

Las CC son 5-7 veces más frecuentes que las anomalías cromosómicas y 3-4 veces más que los defectos del tubo neural. Además, la prevalencia de síndromes genéticos asociados, así como de cromosomopatías, es alta en las CC, sobre todo si se asocia a otras malformaciones. Cuando la CC aparece de forma aislada, se considera que hay un riesgo de 15-25% de anomalía cromosómica. Pero en realidad, la gran mayoría (>90%) de CC aparecen en fetos que no son de riesgo, sin antecedentes o factores de riesgo conocidos, por lo que resulta fundamental el papel de la ecografía prenatal como screening. En la última década, tras la incorporación de la ecografía transvaginal y otros avances tecnológicos, se ha producido un desplazamiento del diagnóstico ecográfico prenatal de malformaciones fetales hacia finales del primer trimestre. Esto ha motivado en diversos centros el interés para des-

plazar también el diagnóstico de CC a un periodo más temprano de la gestación (ecocardiografía fetal precoz 12-17s).

MARCADORES ECOGRÁFICOS DE CC

A lo largo de esta última década se ha establecido la medición de la TN como mejor marcador precoz de cromosomopatías. Además puede ser un marcador muy eficaz para otras malformaciones congénitas, en especial las CC. En 1997, Hyett y colaboradores afirmaron que ante una TN>P95 en fetos cromosómicamente normales, el riesgo de CC es superior y directamente proporcional al grosor de la TN (tabla 1). Por lo que queda clara la recomendación de la ecocardiografía en aquellos fetos cromosómicamente normales con TN aumentada. Esto genera una nueva población que se consideraría de alto riesgo para CC.

Prevalencia de CC mayores en fetos con TN aumentada y cariotipo normal			
TN	N fetos	N CC mayor	Prevalencia en %
≥P95-3,9 mm	131	7	5,3
4-4,9 mm	115	6	5,2
5-5,9 mm	49	5	10,2
6-6,9 mm	25	6	24
≥7 mm	33	8	24,2
Total	353	32	9,1

Galindo y col., 2003

Tabla 1: prevalencia de CC mayores en fetos con TN aumentada y cariotipo normal

En la misma línea, el grupo de Montenegro y Matías, en 1999, sugirió que los fetos con cariotipo normal y TN aumentada, sólo los que presentan alteración en el flujo del ductus venoso, tienen riesgo de estar afectos de CC. Más aún, hay casos en la literatura de diagnóstico de CC severa a las 12-13 semanas, con alteración marcada del flujo del ductus y TN normal.

Por lo tanto los estudios sugieren que la medición de la TN, ya establecida en nuestro medio, y muy probablemente la exploración del doppler del ductus venoso, serían indicaciones de estudio ecocardiográfico.

ECOCARDIOGRAFÍA. EL CORTE 3VT DE YAGEL.

El gran avance para la detección prenatal de las CC fue la introducción del corte de las 4 cámaras en la ecografía de las semana 20, que aplicada a la población general, consigue diagnosticar el 30-50% de las CC. Añadiendo la exploración de las grandes arterias, algunos grupos consiguen hasta 60-70% de detección. Ante estos resultados se están imponiendo diferentes métodos para mejorar la efectividad del estudio del corazón fetal.

Tradicionalmente la ecocardiografía fetal se basaba en varios cortes transversales y longitudinales del corazón fetal. La postura fetal puede hacer que los cortes en un sentido o en el otro resulten muy difíciles, siendo a menudo el único recurso, el esperar un cambio

de postura del feto. El corte más dificultoso y el que más tiempo lleva es el del arco aórtico. Para facilitar este estudio, Yagel y col. proponen un estudio ecocardiográfico basado en 5 planos transversales:

- 1º) Corte transversal en la parte alta del abdomen, es el plano más caudal. Muestra el estómago, corte de la aorta abdominal, columna e hígado.
- 2º) Corte tradicional de las 4 cámaras que sigue siendo la clave para la ecocardiograma fetal. Muestra los 2 ventrículos y las 2 aurículas, el foramen oval y los vasos pulmonares a la dcha. e izda. de la aorta.
- 3º) Plano llamado comúnmente el corte de las 5 cámaras, donde se visualizan las 4 cámaras y la salida de la aorta.
- 4º) Plano que revela la arteria pulmonar con la bifurcación de la misma y el corte transversal de la aorta ascendente y descendente.
- 5º) Plano de los 3 vasos y la tráquea (3VT), que muestra el tronco pulmonar, la aorta proximal, el ductus arterioso, la aorta distal, la vena cava superior y la tráquea.

El corte 3VT es un corte transversal que se obtiene fácilmente moviendo el transductor hacia la cabeza fetal y ligeramente oblicuo, desde el corte de las 4 cámaras. Cuando se obtiene el corte correctamente, el 3VT revela el tronco pulmonar en comunicación directa con el ductus arterioso; el corte transversal del arco aórtico, a la derecha del tronco y del ductus; también se observa el corte de la vena cava superior y posterior a ésta, la tráquea.

Yagel y colaboradores han demostrado mediante la realización de un estudio, la aplicabilidad clínica del corte 3VT: en el 99% de las mujeres este plano se obtiene rápida y fácilmente a partir del corte de las 4 cámaras. Este corte facilita el estudio del arco aórtico. Así concluyen que con estos 5 planos, se simplifica el estudio cardíaco fetal sin comprometer la efectividad diagnóstica.

ECOCARDIOGRAFÍA FETAL PRECOZ

Durante la década de los noventa diferentes estudios han sugerido el papel de la ecocardiografía precoz en el diagnóstico temprano de las anomalías cardíacas. Según estos estudios, el corte de las 4 cámaras y el cruce de las grandes arterias se puede obtener de forma fiable casi en el 100% de los fetos a partir de la 13 s. teniendo presentas las limitaciones de la propia técnica. Para soslayar estas limitaciones se recomienda combinar la eco vaginal y completar la exploración con una ecocardiograma convencional en la 20s.

Dado que la mayoría de las CC aparecen en gestantes sin factores de riesgo conocidos, algunos autores sugieren la indicación de ecocardiografía a toda población gestante. Pero de momento se recomienda su indicación en población de riesgo de CC, enfatizando en la necesidad de incorporar nuevos marcadores que identifiquen nuevos grupos de riesgo. Actualmente las indicaciones para la ecocardiograma fetal son:

MATERNAS

- Antecedente familiar: gestante, hijo previo o familiar de primer grado afecto de CC (riesgo de recurrencia de 1-10%).

- Enfermedad materna: DM pregestacional (riesgo 3-6%), fenilcetonuria, lupus...
- Exposición a teratógenos: alcohol, litio, fenitoína, ácido retinoíco...
- Tto. con indometacina u otros antiPG.

FETALES

- Cromosomopatía fetal.
- Anomalía estructural fetal.
- Anomalía del ritmo cardíaco fetal.
- TN aumentada. Hay controversias en cuanto al dintel establecido, actualmente la mayoría de los autores recomiendan a partir del P 99.
- Estudio Doppler ductus venoso patológico (flujo ausente o revertido durante la contracción atrial).
- CIR simétrico.
- Poli-oligohidramnios.
- Arteria umbilical única (riesgo 5-10%).
- Sospecha de cardiopatía en la ecografía de screening.

Con el objetivo de analizar la eficacia de la ecocardio precoz, se realizó un estudio multicéntrico con la participación de Dexeus y el Clinic de Barcelona y el 12 de Octubre de Madrid, agrupando 337 fetos de alto riesgo (antecedente familiar de CC, marcador ecográfico, DM pregestacional, cromosomopatía...). La edad gestacional media fue de 14 semanas.

Las ventajas que presenta la ecocardio precoz son reducir el nivel de ansiedad de las parejas de alto riesgo, proporcionar un tiempo adicional para efectuar estudios complementarios, permitir plantear una finalización del embarazo más temprana y en casos muy seleccionados permitir una terapia farmacológica.

Los resultados de este estudio reflejan que la ecocardiografía precoz realizada por un especialista con experiencia ha demostrado ser sensible y específica para defectos severos, con una S:80%. Sin embargo reconocen que el número de casos es todavía limitado para establecer conclusiones definitivas sobre S y E.

CONCLUSIONES

- Es posible realizar un estudio ecocardiográfico fetal de forma precoz entre las 12 y 17 semanas, con una alta fiabilidad para diagnosticar la normalidad y la patología y con una necesidad de repetir la exploración por valoración inadecuada de menos del 5%, especialmente si se usa la vía vaginal y el Doppler color y pulsado.
- Este estudio debe ofrecerse a las gestantes de alto riesgo de CC, siendo la TN y probablemente el flujo del ductus venoso, los marcadores más rentables del primer trimestre.

- Debe efectuarse preferentemente la vía vaginal y frecuentemente complementar con la abdominal.
- Siempre debe complementarse con la exploración cardíaca de la 20s. ya que la eco-cardio precoz tiene alta fiabilidad para diagnosticar la normalidad (VPN) y la patología (VPP), aunque con más falsos positivos y negativos con respecto a la eco de la 20s. Por lo que en caso de normalidad, siempre complementar con la eco de la 20.
- Ciertas cardiopatías de naturaleza evolutiva no podrán diagnosticarse de forma temprana.
- Las CC diagnosticadas <16s suelen ser más complejas y con mayor trastorno hemodinámico; por lo tanto cuanto más precoz sea el diagnóstico, peor es el pronóstico.
- La incidencia de malformaciones estructurales asociadas así como de cromosomopatías y abortos espontáneos es más alta en los casos de diagnóstico precoz de CC.
- Es esencial un seguimiento estricto postnatal de todos los casos, así como un estudio histológico completo en caso de interrupción por patología.

PROPIUESTA SOBRE ESTRATEGIA Y CRONOLOGÍA PARA EL DIAGNÓSTICO DE CC (HOSPITAL CLÍNIC)

- Ecografía fetal de screening rutinario a todas las gestantes.
 - 11-14s para estudio anatómico precoz (evaluar 4 cavidades, si es posible grandes vasos) y valoración de la TN (y el ductus si es posible).
 - 20-22s para estudio anatómico. Especial valoración 4 cavidades, grandes arterias, corte de la "V" (3 vasos más tráquea).
- Ecocardiografía fetal dirigida a las pacientes de alto riesgo.
 - 13-16s La indicación más frecuente es la TN aumentada.
 - 20-22s (si riesgo y si la precoz fue normal).
 - 32-34s (si riesgo, en especial diabéticas).
- Ecocardiografía neonatal si alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- Yagel S., Cohen J:M. Examination of the fetal heart by five shortaxis views: a proposed screening method for comprehensive cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:367-369.
- Yagel S., Arbel R. The three vessels and trachea view (3vT) in fetal cardiac scanning. *Ultrasound Obstet gynecol* 2002; 20(4):340-345.

- Martínez J.M., Gómez O. Diagnóstico prenatal ecográfico de cardiopatías. Población de riesgo, estrategias y cronología. *Prog Diag Trat Prenat* 2004;16(1):25-30.
- Comas C, Martínez J.M. Evaluación ultrasonográfica precoz del corazón fetal. *Prog Diag Trat Prenat* 2003;15(1):2-15.

II. GINECOLOGÍA GENERAL

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN PROCEDIMIENTOS GINECOLÓGICOS

Jone Paredes Goenaga

La infección del lecho quirúrgico es la complicación más frecuente de la práctica quirúrgica (5%). En la mayoría de los casos, el patógeno implicado forma parte de la flora endógena cutánea y / o vaginal; por tanto, depende de la zona sobre la que se ha incidido.

Tabla 1: Tipo de flora endógena según zona anatómica

Zona anatómica implicada	Patógenos de flora habitual
Piel (laparotomía)	Cocos gram (+) aerobios
Periné	Flora intestinal
Vagina (histerectomía)	Flora polimicrobiana aerobia y anaerobia
Endocérvix (HSG, DIU)	Flora de vagina y endocérvix

La vaginosis bacteriana, alteración compleja de la flora vaginal, incrementa la concentración de bacterias potencialmente patógenas y está asociada con un aumento del riesgo de desarrollar celulitis poshisterectomía.

Además de la infección del lecho quirúrgico, la cirugía, dependiendo de su complejidad, puede favorecer el desarrollo de endocarditis bacteriana en personas con lesiones estructurales cardíacas.

A pesar del descenso considerable de las infecciones posquirúrgicas, la contaminación es inevitable, por lo que la profilaxis antibiótica debe administrarse de forma que el fármaco esté presente en los tejidos en el momento de la inoculación bacteriana. La inducción de la anestesia es el momento apropiado, estando indicada la administración de una sola dosis. En los casos en los que se prevé una larga duración del procedimiento o pérdida hemática superior a 1.500ml, sería apropiado administrar una segunda dosis.

Las cefalosporinas son los antibióticos de elección en la mayoría de los procedimientos quirúrgicos, debido a su amplio espectro y su baja incidencia de efectos adversos. La cefazolina (1 g) es la más utilizada por su larga vida media.

En pacientes con historia de alergia a penicilina el riesgo de reacciones ante las cefalosporinas está levemente incrementado. La incidencia de eventos clínicamente relevantes debido a reacción cruzada entre ellos es rara, pero hay descritos en la literatura casos de anafilaxia. Según la inmunopatología de las reacciones adversas, éstas se basan en 4 mecanismos. En aquellos casos con hipersensibilidad inmediata (mediada por Ig E o tipo I) a la penicilina, no se deben administrar cefalosporinas. En el resto, su uso es aceptable. La mejor alternativa es el metronidazol. Otras opciones válidas son tinidazol, doxiciclina, clindamicina y quinolonas.

PROFILAXIS EN PROCEDIMIENTOS GINECOLÓGICOS

A continuación se comentará la profilaxis recomendada en varios procedimiento (Tabla 2).

Tabla 2: Antimicrobianos según procedimiento

Procedimiento	Antibiótico	Dosis
HA, HV, HVAL	Cefazolina	1 o 2 g iv 1 dosis
	Cefoxitina	2 g iv 1 dosis
	Metronidazol* (Flagyl®)	1 g iv 1 dosis
	Tinidazol*	2 g vo 4-12 h antes
Laparoscopia	NO	
Laparotomía	NO	
Histeroscopia	NO	
HSG	Doxiciclina (Vibracina®)**	100 mg vo / 12 h 5 días
DIU	NO	
Biopsia endometrial	NO	
Aborto por aspiración	Doxiciclina	100 mg 1 h antes y 200 después
	Metronidazol	500 mg vo / 12 h 5 días
Urodinamia	NO	

*Si hipersensibilidad inmediata a penicilina

**Según H^a de EIP o dilatación de trompas

Histerectomía abdominal, vaginal, vaginal asistida por laparoscopia

Se recomienda una sola dosis antibiótica. No se ha demostrado régimen alguno superior a los demás. Es importante recordar el riesgo aumentado en las mujeres con vaginosis bacteriana, por lo que en éstas, se recomienda la administración pre y postoperatoria de metronidazol al menos durante 4 días.

En este grupo podríamos incluir las cesáreas con riesgo elevado (urgentes, RPM, dinámica). Está indicada la administración de 1 g de cefazolina al pinzar el cordón.

Laparoscopia y laparotomía

No hay datos en la bibliografía que aclaren el beneficio de la profilaxis en cirugía limpia en la que no se incide sobre vagina ni intestino. Existe un solo ECA-CP, que muestra beneficio de cefalosporinas ante placebo en laparoscopias. No se recomienda profilaxis en laparoscopia diagnóstica, ni laparotomía exploradora.

Histerosalpingografía, sonohisterografía, histeroscopia

La EIP es poco frecuente tras la realización de una HSG, pero potencialmente comprometedor. La recomendación de profilaxis depende de la historia previa y las alteraciones estructurales:

- No historia de EIP ≠ no se recomienda profilaxis.
 - Si en la HSG se observa dilatación de las trompas ≠ tratamiento doxiciclina 100 mg vo / 12 h 5 días.
- Sí historia de EIP ≠ profilaxis con doxiciclina.
 - Si hallazgo de dilatación ≠ continuar 5 días.
- En caso de EIP activa, no se debe realizar HSG.

En los otros dos procedimientos parece no estar indicada profilaxis alguna en caso de ausencia de antecedentes personales.

Inserción de DIU, biopsia endometrial

La infecciones relacionadas con el DIU suelen desarrollarse tras pocas semanas de la inserción, lo que sugiere la existencia de contaminación de la cavidad endometrial en el momento de la colocación. En la literatura médica existen cuatro ECA en los que usan doxiciclina o mteronidazol como profilaxis. Su uso profiláctico ofrece escaso beneficio. En EEUU se realiza despistaje para ETS previo a la inserción del DIU, pero no está claro el coste-efectividad de este cribaje.

No existen referencias sobre necesidad de profilaxis en las biopsias endometriales.

Aborto quirúrgico por aspiración

La administración de antibióticos disminuye el riesgo de complicaciones infecciosas independientemente del riesgo de base, por lo que está indicada en todos los casos. Tanto las tetraciclinas, como los nitroimidazoles son apropiados. La doxiciclina 100 mg oral 1 hora antes y 200 mg después de la aspiración es una de las pautas más efectivas y baratas. Otros autores proponen la utilización de Penicilina G 1 millón de unidades iv en el primer trimestre o cefazolina 1 g en el segundo trimestre, en casos de abortos de riesgo elevado.

Preparación mecánica intestinal

En el caso de sospecha de adherencias, cabe la posibilidad de que se lesione el intestino durante la intervención, por lo que está indicada la preparación intestinal asociada a profilaxis parenteral. La vía oral provoca más malestar (debido a síntomas gastrointestinales) y es menos efectiva. No está claro cuál es el mejor régimen, pero las cefalosporinas de amplio espectro como la cefoxitina son una buena opción.

Urodinamia, sondaje vesical

No existen estudios que indiquen efectividad alguna de la profilaxis en estudios urodinámicos. La prevalencia de bacteriuria asintomática en el momento de la realización de la urodinamia es del 8%. Dado que la bacteriuria puede causar inestabilidad del detrusor, se recomienda el estudio urinario pretest.

Debido al bajo riesgo de infección y la ausencia de referencias en la literatura, la profilaxis no está indicada en el sondaje vesical.

PROFILAXIS DE ENDOCARDITIS BACTERIANA

Aunque no existan ECA que confirmen la utilidad de la profilaxis de endocarditis bacteriana (EB), los autores concuerdan en la recomendación de su administración en personas con alteraciones estructurales de riesgo elevado y moderado (Tabla 3), que van a ser sometidas a intervenciones que implican un riesgo elevado de bacteriemia (Tabla 4).

Los antibióticos previamente mencionados para prevenir la infección del lecho quirúrgico no son efectivos en la profilaxis de la EB. Al contrario, parece ser que los agentes empleados para prevenir esta entidad aportan protección frente a la infección quirúrgica. Las pautas recomendadas se exponen en la Tabla 5.

Tabla 3: Condiciones cardiacas asociadas con desarrollo de EB

Profilaxis de EB RECOMENDADA	Profilaxis de EB NO recomendada
RIESGO ELEVADO: <ul style="list-style-type: none">- Prótesis valvulares- EB previa- Cardiopatía cianógena congénita (ventrículo único, TGV, Fallot)- Shunt sistémico-pulmonar corregido	<ul style="list-style-type: none">- Defecto aislado de septum secundum atrial- Corrección quirúrgica de defectos septales o DAP (sin alteraciones residuales)- By-pass coronario- Prolapso mitral sin regurgitación- Soplos fisiológicos- Enf Kawasaki previa sin disfunción valvar- Fiebre reumática previa sin disf valvar- Marcapasos y desfibriladores.
RIESGO MODERADO <ul style="list-style-type: none">- Mayoría de malformaciones congénitas- Disfunción valvular adquirida- Cardiomiopatía hipertrófica- Prolapso mitral con reflujo o engrosamiento valvar	

TGV: transposición de grandes vasos; DAP: ductus arterial persistente

Tabla 4: Profilaxis según procedimiento quirúrgico

Profilaxis EB RECOMENDADA	Profilaxis EB NO recomendada
TRACTO GASTROINTESTINAL <ul style="list-style-type: none"> - Si se incide sobre mucosa. 	<ul style="list-style-type: none"> - Histerectomía vaginal - Cateterización uretral - Dilatación y curetaje - Aborto terapéutico - Procesos de esterilización - Inserción o extracción de DIU (si no infección)
TRACTO GENITOURINARIO <ul style="list-style-type: none"> - Cistoscopia - Dilatación uretral - Otros procedimiento sólo si infección 	

Tabla 5: Regímenes profilácticos para EB en cirugía genitourinaria y/o gastrointestinal

Paciente	Fármacos	Régimen
Riesgo ELEVADO	Ampicilina + gentamicina	Ampi 2 g iv/im + Genta 1,5mg/kg (máximo 120mg) 30 min antes. Tras 6 h ampi 1g IV/IM o amoxi 1g VO.
	Vancomicina + gentamicina*	Vanco 1 g iv en 1-2 h + genta igual
Riesgo MODERADO	Amoxicilina / ampicilina	Amoxi 2 g vo 1 h antes o ampi 2 g IM/IV 30min antes
	Vancomicina*	Vanco 1g iv en 1-2h, terminando perfusión 30min antes

* Si alergia a penicilinas

Anexo 1: espectros de antibióticos

Antibióticos	Espectros útiles
CEFALOSPORINAS: - 1 ^a generación: cefazolina	<i>Streptococcus</i> y <i>Staphylococcus</i> No activo frente a enterococo, ni listeria
- 2 ^a generación: cefoxitina	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> . No activo frente a gram positivos como 1 ^a generación
PENICILINAS: - Amoxicilina - Ampicilina	Cocos gram (+), algunos cocos gram (-), <i>Haemophilus</i> , enterobacterias como <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> . <i>H. pylori</i> .
NITROIMIDAZOLES: - Metronidazol - Tinidazol	<i>Tricomonas vaginalis</i> , <i>Giardia lamblia</i> , amebiasis. Anaerobios sensibles: <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Peptococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Helicobacter</i> .
TETRACICLINAS: Doxiciclina	<i>Chlamydia</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>Mycoplasma</i> , espiroquetas, bacilos gram (+)... También (limitado) cocos gram (+), anaerobios gram (-).
AMINOGLUCÓSIDOS - Gentamicina	Gram (+) (<i>staphylococcus</i> , <i>streptococcus</i>), pero sobre todo, gram (-) y <i>Pseudomonas</i>
GLUCOPÉPTIDOS - Vancomicina	<i>Staphylococcus</i> meticilín resistente.

BIBLIOGRAFÍA

1. ACOG Practice Bulletin number 74, July 2006. *Antibiotic Prophylaxis for Gynecologic Procedures*.
2. Hardman, JG. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9^a ed. McGraw – Hill Interamericana, 1996.
3. Mediencum 2005.

METAPLASIA ÓSEA ENDOMETRIAL. CASOS CLÍNICOS

Marina Navarro

INTRODUCCIÓN

La metaplasia ósea es la presencia de tejido óseo maduro en una localización anormal, en este caso el endometrio.

Es un hallazgo extremadamente raro. Se estima una incidencia de 3 de cada 10.000 mujeres (0,03%) (5). La edad de presentación más común es entre los 20 y los 40 años y es poco habitual en mujeres postmenopáusicas (4). La clínica es variable, habiéndose descrito alteración menstrual, sangrados, dolor pélvico, dispareunia, leucorrea, dismenorrea y alteración de la fertilidad. El tejido óseo actuaría impidiendo la implantación, asemejando a un dispositivo intrauterino o bien alterando el medio endometrial mediante un aumento en la producción de prostaglandinas (5).

En los pocos casos descritos en la literatura, la característica común es la existencia de antecedentes de aborto espontáneo o interrupción voluntaria del embarazo con o sin retención de restos fetales; en otros casos la historia previa de irregularidad menstrual con presencia de hiperestronismo y endometritis de diferentes etiologías como son la enfermedad inflamatoria pélvica, la tuberculosis, la presencia de dispositivo intrauterino (DIU) o el útero puerperal (4).

Su origen es desconocido; muchas teorías intentan aclarar su etiopatogenia.

Para *Roth y Taylor* la presencia de tejido óseo endometrial puede ser originado por retención de tejido fetal como consecuencia de un aborto anterior experimentando posteriormente calcificación distrófica y osificación. La gestación tendría que ser mayor de 12 semanas, que es cuando se inicia la osificación endocondral.

La teoría más aceptada para explicar los casos de abortos tempranos (menores de 12 semanas) o cuando no hay antecedentes de pérdida gestacional previa es la metaplasia de las células maduras del estroma endometrial en tejido óseo como respuesta a la destrucción tisular y a la inflamación crónica prolongada (2)(4).

Otros mecanismos que pueden estar implicados son las alteraciones en el metabolismo del calcio y del fósforo, el síndrome de leche y alcalinos y el estímulo estrogénico prolongado. Esta teoría tiene en contra que no se ha observado mayor incidencia en mujeres tratadas con anticonceptivos orales ni con otros tratamientos hormonales sustitutivos de predominio estrogénico (4).

El legrado uterino o la biopsia a ciegas, hoy técnicas en desuso, eran los métodos diagnósticos utilizados ante la sospecha de metaplasia ósea.

En la ecografía se visualiza un engrosamiento a nivel endometrial, con un aumento notable de la ecogenicidad del mismo. No es patognomónica ya que también puede observarse en algunos casos de tuberculosis endometrial, metaplasia de células musculares lisas y metaplasia escamosa.

La ecografía también juega un papel importante en el seguimiento de estas pacientes, ya que algunos fragmentos pueden quedar en miometrio y no ser identificables por histeroscopia.

La histerosalpingografía no es actualmente un buen método diagnóstico, pudiendo dar falsos negativos (5). La histeroscopia es la técnica de elección para cualquier enfermedad endocavitaria y en el caso concreto de la metaplasia ósea permite la visualización directa de las placas óseas, la toma de muestras para estudio histológico y la extracción de la mayor parte del material anómalo. De esta manera en muchos casos es posible resolver el problema en un solo tiempo (4)(5).

La histología muestra la existencia en el estroma en fase proliferativa de células típicas de tejido óseo, predominando los osteocitos sobre los osteoblastos y osteoclastos. El componente celular puede acompañarse de leucocitos, células plasmáticas, células del epitelio original y eritrocitos, reflejando esto su posible origen inflamatorio, y todo ello formando parte de una red acelular de fibrina y cristales de fosfato cálcico (4).

El tratamiento actual consiste en la extracción del tejido óseo mediante histeroscopia, siendo ésta la mejor técnica dada la menor morbilidad.

Posteriormente puede ser beneficioso para la reepitelización del endometrio un tratamiento con estrógenos secuenciales (3).

El pronóstico de esta enfermedad es bueno, resolviéndose en la mayoría de los casos el problema tras la extracción del material óseo (3)(4)(5).

CASOS CLÍNICOS

CASO CLÍNICO 1

Mujer de 32 años con antecedentes personales de hepatitis C postrasfusional. Como antecedentes ginecoobstétricos presentaba ciclos regulares con una frecuencia menstrual de

6-7/28 días. Había tenido un gestación y parto normal en 1982, una segunda gestación interrumpida aproximadamente en la semana 12-13, una tercera gestación en 1987 con aborto espontáneo en la semana 9-10 y legrado posterior.

En 1996 consulta por esterilidad secundaria de seis años de evolución.

La exploración ginecológica es normal.

En la ecografía vaginal se observa un área hiperecogénica de 1,8 x 0,9 que produce sombra sónica, compatible con existencia de cuerpo extraño calcificado. Se completa el estudio con histeroscopia diagnóstica. Los hallazgos son canal normal, cavidad con placa ósea que flota en cavidad, endometrio activo de regeneración y orificios tubáricos normales. La paciente presenta dolor e intolerancia en la exploración por lo que se programa para histeroscopia quirúrgica bajo anestesia general. Se obtiene mediante el resector un fragmento óseo del centro de la cavidad.

El estudio anatopatológico confirma la existencia de espículas óseas junto a fragmentos de mucosa endometrial con patrón secretor.

En 1998 la paciente consigue una gestación y parto normal.

CASO CLÍNICO 2

Mujer de 36 años con antecedentes personales de Hepatitis B y C, Ex ADVP en tratamiento actual con metadona. Como antecedentes ginecoobstétricos presentaba una frecuencia menstrual de 5/28 días. Había tenido un embarazo en 1990 con interrupción del mismo aproximadamente en el quinto mes de gestación.

En 2002 consulta por esterilidad secundaria de un año de evolución.

Se realiza una ecografía vaginal en la que se observa una imagen hiperrefringente sospechosa de metaplasia ósea. Posteriormente se completa el estudio con la realización de una histeroscopia diagnóstica. Los hallazgos son canal normal, anejos normales, endometrio activo. La cavidad se encontraba ocupada por material de aspecto óseo. En un mismo tiempo se intenta la extracción de dicho material con pinza sin conseguirlo, debido al dolor referido por la paciente. Se programa para histeroscopia quirúrgica bajo anestesia general en la que se logra la extracción de la placa con resector.

El examen histopatológico confirma la existencia de un fragmento de mucosa endometrial secretora inicial y músculo liso con metaplasia ósea.

Se realiza ecografía vaginal de control en la que se observan pequeños focos de metaplasia ósea y es recitada para nuevo control tras la menstruación. La paciente no acude.

A los dos meses se produce gestación con aborto espontáneo en la semana 8 y legrado posterior.

En 2003 se produce nueva gestación con parto normal.

CASO CLÍNICO 3

Mujer de 33 años sin antecedentes personales de interés. Como antecedentes gineco-obstétricos, presentaba ciclos regulares (frecuencia menstrual 6-7/28 días) y había tenido una gestación en 2002 con aborto en la semana 11 y legrado posterior.

En 2005 consulta por dismenorrea.

Se realiza una ecografía vaginal en la que se observa una imagen hiperrefringente que comienza en el orificio cervical interno y se extiende por la cara posterior de la cavidad uterina. Al realizar la histeroscopia, encontramos un cérvix estenótico que dificulta el paso a cavidad por lo que administramos misoprostol vaginal y diferimos la prueba. Se observa un canal con paso dificultoso por placas de aspecto óseo en canal y cavidad. En la misma consulta y utilizando anestesia intracervical con aguja de dentista (7) se procede a la extracción de las placas con pinza de flujo continuo. Se comprueba existencia de un endometrio y orificios tubáricos normales.

El tejido en este caso no fue remitido a anatomía patológica.

A los dos meses de la intervención se realiza una histeroscopia de control comprobando la normalidad de canal, cavidad, orificios tubáricos y endometrio.

DISCUSIÓN

Los casos presentados son mujeres en edad fértil, entre los 32 y los 36 años, coincidiendo con la edad de presentación más frecuente recogida en la bibliografía(4). Esta enfermedad es extremadamente rara en mujeres postmenopáusicas y en estos casos la etiopatogenia no está aún aclarada.

Las tres mujeres presentan antecedentes de aborto. El caso 1 había tenido una interrupción de la gestación en la semana 12-13 y posteriormente un aborto temprano con legrado posterior. El caso 2 había realizado una interrupción del embarazo en el quinto mes de gestación, desconociendo si posteriormente se realizó legrado. El caso 3 había tenido un aborto espontáneo en el primer trimestre con legrado posterior. Estos datos reafirman la teoría de que la metaplasia ósea sea secundaria a la retención de tejido fetal como consecuencia de un aborto anterior (4).

Los casos 1 y 2 consultaron por esterilidad secundaria y el caso 3 por dismenorrea.

La clínica de presentación puede ser muy variada pero creemos que es importante tenerla en cuenta en los casos de infertilidad (1)(3).

En las tres mujeres se observó en la ecografía un endometrio hiperrefringente que hizo sospechar la existencia de una metaplasia ósea. Mediante la histeroscopia se visualizó el material óseo endocavitario. En los casos 1 y 2 fue necesaria la realización de una histeroscopia quirúrgica bajo anestesia general, por intolerancia de las pacientes, extrayendo el material con resector (2). En el caso 3 se pudo realizar la extracción mediante pinza de flujo continuo con la ayuda de la anestesia intracervical con jeringa y aguja de dentista (7).

Se demuestra una vez más que la histeroscopia es el método más rápido y seguro para el estudio de la cavidad endometrial ofreciendo mejor información que la histerosalpingo-

grafía (5). Además nos ofrece la ventaja de poder resolver el problema en un solo tiempo. La utilización de anestesia intracervical con jeringa y aguja de dentista (7), resulta muy beneficiosa porque proporciona una analgesia adecuada evitando la anestesia general y porque reduce considerablemente los costes.

Nosotros no utilizamos estrógenos para la reepitelización endometrial trás la extracción de las placas, como comentan algunos autores (3). La evolución de nuestras pacientes fue buena por lo que no creemos que sea imprescindible el uso de los mismos.

Tras el tratamiento los casos 1 y 2 que habían consultado por esterilidad consiguieron embarazo y parto normal. En el caso 3 la dismenorrea también cedió.

Por lo observado en nuestros casos se trata de una enfermedad de fácil tratamiento y excelente pronóstico (3)(4)(5).

BIBLIOGRAFÍA

1. SF. Marcus, J. Bhattacharya, G. Williams, y col. Endometrial ossification: a cause of secondary infertility. Report of two cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 May;170(5 Pt 1):1381-3.
2. A. Torne, P. Jou, R. Pagano, y col. Endometrial ossification successfully treated by hysteroscopic resection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;66:75-7.
3. V. Ruiz Velasco, G. González Alfani, L. Pliego Sánchez, y col. Endometrial pathology and infertility. *Fertility and Sterility*. Vol 67, nº 4, April 1997.
4. A.J. López, M. I. Massé, P. Trillo, y col. Endometrial calcification. *Prog Obstet Gynecol* 2000;43:569-572.
5. J. Domingo Del Pozo, V. Sánchez Sánchez, M. Prieto Martínez, y col. Osseous metaplasia of the endometrium. Diagnosis and management. *Prog Obstet Gynecol* 2002;45(11):505-9.
6. A. Fernández-Flores, M. Bouso Montero, J. Alonso Ortiz, y col. A case of endometrial ossification. *Pro Obstet Ginecol* 2002;45(12):563-6.
7. A. Oyarzabal, B. Rivero, J. Pineros, y col. Intracervical anesthesia in hysteroscopy. *Prog Obstet Ginecol*. 2005;48(10):467-72.

PREPARACIÓN MECÁNICA INTESTINAL PREVIA A LA LAPAROSCOPIA GINECOLÓGICA: ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO Y RANDOMIZADO

Arantzazu Murgiondo Hurtado de Saracho

INTRODUCCIÓN

La preparación intestinal con laxantes hiperosmóticos es una técnica rutinaria empleada previa a intervenciones quirúrgicas ginecológicas, tanto en procesos malignos como en benignos. Las principales razones para esta práctica son la disminución de contaminación peritoneal en caso de daño intestinal y, la mejoría del campo quirúrgico y el manejo intestinal; esta última razón es probablemente la considerada más importante en caso de la cirugía ginecológica, debido al tamaño reducido de la pelvis y su limitada capacidad de distensión.

La creencia de que se debe preparar el intestino antes de una intervención quirúrgica, parece ser cierta especialmente en la laparoscopia ginecológica; durante este procedimiento, el intestino compite con el CO₂ insuflado para el mismo espacio intraabdominal, por lo que sería más manejable un intestino vacío. La necesidad de la preparación intestinal rutinaria ha sido cuestionada recientemente en varias especialidades como urología o cirugía colorectal, pero hasta el momento no se había publicado ningún ensayo clínico basado en la cirugía ginecológica.

El objetivo de este ensayo clínico es evaluar el papel de la preparación mecánica intestinal en la laparoscopia de los procesos benignos ginecológicos. El principal objetivo de este ensayo es observar la eficacia de la preparación mecánica intestinal en el campo quirúrgico. También se quiere observar, como objetivos secundarios, el tiempo quirúrgico, las complicaciones intraoperatorias y postquirúrgicas, la estancia hospitalaria tras la intervención y el malestar de la paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este ensayo clínico prospectivo, randomizado, único ciego fue dirigido por un departamento de cirugía ginecológica. Todas las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas por cirujanos expertos. Todas las participantes fueron informadas adecuadamente y se les entregó los consentimientos pertinentes. La extracción de datos se efectuó por el mismo departamento.

Las pacientes seleccionadas estaban programadas para laparoscopia diagnóstica o quirúrgica. Para conseguir una muestra homogénea, se excluyeron todas aquellas mujeres con factores de alto riesgo de adherencias y/u obesas. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: edad comprendida entre 18-65 años, ausencia de enfermedades sistémicas clínicamente significativas en el momento o en el pasado (sin tratamiento crónico), IMC entre 18-30 y ausencia de cirugía abdominal previa. En el estudio preoperatorio, se realizó una anamnesis exhaustiva a cada candidata, completándolo con un examen físico general, un test de embarazo, y una ecografía con sonda vaginal. La cirugía abdominal previa, la sospecha de malignidad, la necesidad de efectuar procedimientos asociados no ginecológicos o histerectomía, fueron los criterios de exclusión del ensayo.

La noche previa a la intervención, las pacientes eran aleatorizadas en el grupo de preparación mecánica intestinal con 90ml de sodio fosfato o en el grupo de no preparación intestinal. La aleatorización fue realizada mediante sobres opacos sellados, de acuerdo a una secuencia informática. En la mañana del día de la intervención, las pacientes eran interrogadas con preguntas estandarizadas acerca de distintos síntomas (insomnio, debilidad, distensión abdominal, náuseas, sed), los cuales fueron evaluados mediante una escala visual analógica. A las pacientes del grupo de preparación intestinal, se les preguntó también acerca de la dificultad de beber la solución de sodio fosfato. Finalmente, todas las pacientes fueron preguntadas sobre el grado de malestar general de la noche previa.

Tras la inducción anestésica, se introdujo un laparoscopio de 10 mm a través del ombligo, y se añadieron entre uno y tres trócares de 5 mm para el instrumental quirúrgico necesario. Se realizó una laparoscopia diagnóstica y se interrogó al cirujano sobre el grado de preparación del intestino delgado y del intestino grueso y, sobre el campo quirúrgico (si era adecuado o no). Para la evaluación se utilizó una escala de 5 puntos (escaso, suficiente, medio, bueno, excelente). Tras la intervención, el cirujano evaluó la dificultad de la intervención mediante una escala visual analógica. También se recogieron los datos sobre el tiempo quirúrgico requerido y las complicaciones intraoperatorias y postquirúrgicas.

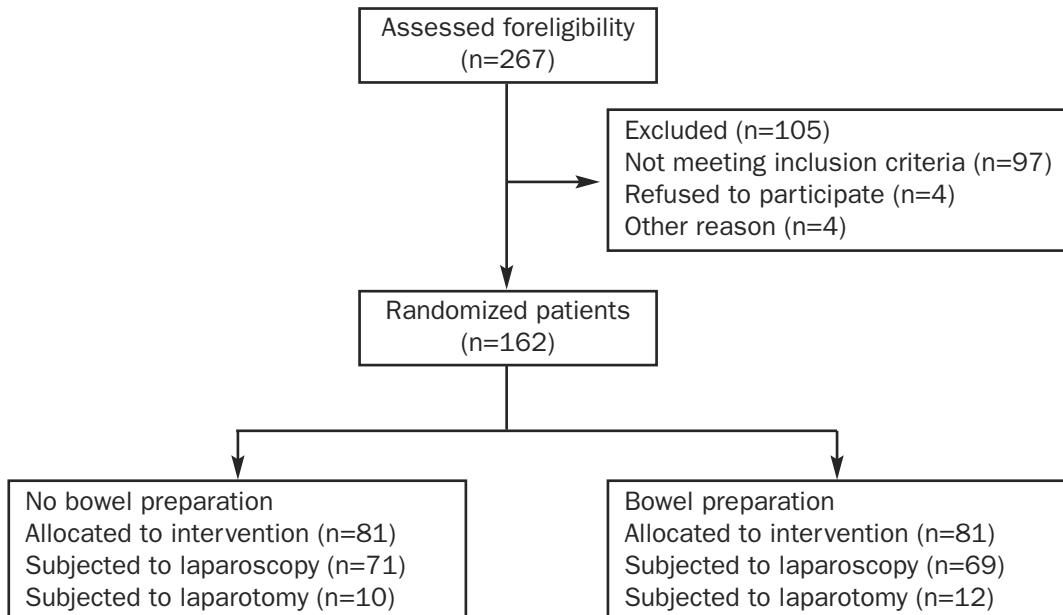
Tras las primeras 24h postquirúrgicas, se les preguntó nuevamente a las pacientes sobre la intensidad de las náuseas, del dolor y de la distensión abdominal, que fueron evaluados por una escala visual analógica. Se recogieron los datos sobre la duración del íleo postquirúrgico y de la estancia hospitalaria.

La muestra utilizada para el estudio, fue seleccionada para detectar, con un poder del 80% y un nivel p de 0,05, una diferencia del 20% en la medida de los resultados, tomando como índice de referencia el 87% para una preparación intestinal adecuada (1)(según Oliveira y col. en el ensayo clínico que realizaron, en el 87% de los pacientes con preparación intestinal mediante fosfato sódico, la evaluación de la preparación por parte del cirujano era de buena o excelente).

Tras la evaluación de la distribución normal de los datos, se utilizaron tests paramétricos para el análisis. Para las variables paramétricas continuas se aplicó el *t* de student y para las variables categóricas el test de Chi cuadrado. En el caso de los datos no paramétricos, se aplicó el test de *Mann-Whitney*. Se estableció el valor de *p* en < 0,05 para un resultado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Desde enero de 1999 a marzo de 2002, fueron evaluados 267 pacientes para participar en este ensayo clínico; se seleccionaron 162 pacientes, 81 en cada grupo. Tras la laparoscopia diagnóstica, 22 de las pacientes aleatorizadas, se convirtieron en laparotomía (12 del grupo de preparación intestinal y 10 del grupo control), todas ellas por miomas. En el grupo de la preparación intestinal, 6 terminaron en histerectomía y las otras 6 en mini-laparotomía. En el grupo control, 6 terminaron en histerectomía y las otras 4 en minilaparotomía. En ninguno de los casos hubo conversión a laparotomía por complicaciones quirúrgicas.



Muzzi. Bowel preparation before laparoscopy. Fertil Steril 2006

Características de las pacientes seleccionadas: media de edad 36.6 ± 12 años e índice de masa corporal 22.9 ± 3.1 kg/m². La indicación de laparoscopia más frecuente fueron los quistes anexiales de consistencia líquida (60%), seguido por los miomas (12%). Las indicaciones menos frecuentes fueron la infertilidad y la endometriosis.

Table 1. Patients characteristics and surgical procedures carried out.

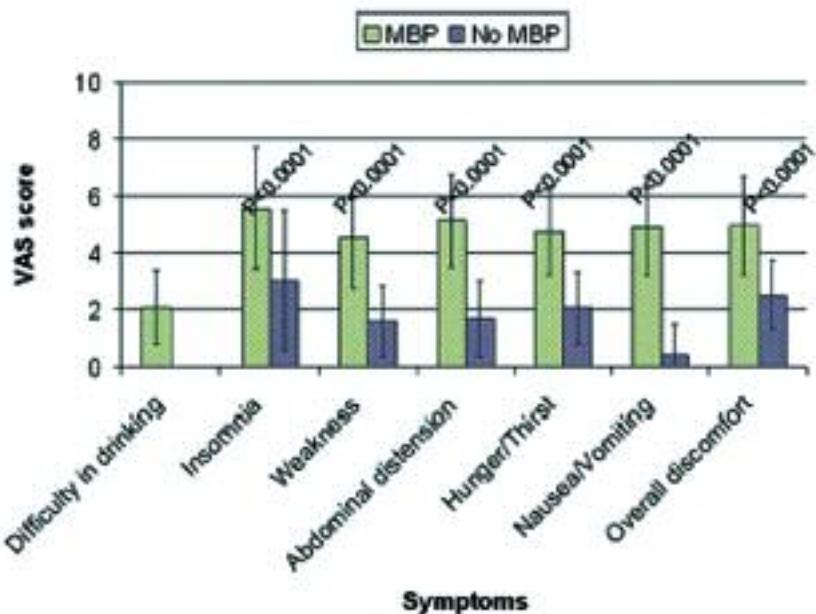
Parameter	MBP (n=81)	No MBP (n=81)	P
Patients characteristics			
Median age (range) (y)	32 (18-65)	34 (18-65)	NS
Mean body mass index (\pm SD) (kg/m ²)	23.2 \pm 3.0	22.9 \pm 3.0	NS
Surgical procedure carried out with laparoscopy (n)			
Ovarian cystectomy	46	46	NS
Diagnostic procedure/minor adhesiolysis	15	11	
Adnexectomy	8	12	
Myomectomy	0	2	
Surgical procedure carried out with minilaparotomy (n)			
Myomectomy	6	4	
Hysterectomy	6	6	

Note: NS = nonsignificant.

Muzzi. Bowel preparation before laparoscopy. Fertil Steril 2006

En el caso del malestar general causado por la preparación intestinal, los resultados fueron estadísticamente significativos. Todos los síntomas prequirúrgicos evaluados, fueron significativamente más severos en el grupo de la preparación intestinal. En particular, la diferencia en la escala visual analógica para el insomnio, la debilidad, la distensión abdominal, el hambre y/o la sed, y las náuseas y/o los vómitos fue altamente significativa para todos ellos.

Preoperative side effects reported with a VAS. All symptoms were significantly more severe in patients subjected to MBP.



Muzzi. Bowel preparation before laparoscopy. Fertil Steril 2006

Respecto a la evaluación de la preparación del intestino delgado y grueso por parte del cirujano, los resultados no fueron estadísticamente significativos. La evaluación global del campo quirúrgico fue bueno o excelente en el 22% de los casos con preparación intestinal y en el 30% del grupo control ($p = \text{no significativo}$). La dificultad del acto quirúrgico fue similar en los dos grupos ($5,7 \pm 2,2$ y $5,2 \pm 2,3$ para el grupo con preparación intestinal y el grupo control respectivamente). El tiempo quirúrgico también resultó ser similar en ambos grupos (47 ± 25 minutos y 45 ± 26 minutos). No se encontraron diferencias significativas en el postoperatorio.

Postoperative data: patients subjected to diagnostic or operative laparoscopy.			
Side effect	MBP (n=69)	No MBP (n=71)	P
Postoperative pain (VAS scale) (mean \pm SD)	5.0 ± 2.5	5.2 ± 2.4	NS
Presence of nausea/vomiting, n (%)	12 (17)	11 (15)	NS
Abdominal swelling (VAS scale) (mean \pm SD)	3.6 ± 3.0	3.8 ± 3.2	NS
Median postoperative ileus (range) (days)	1 (1-2)	1 (1-2)	NS
Median postoperative stay (range) (days)	1 (1-3)	1 (1-3)	NS

Muzzi. Bowel preparation before laparoscopy. Fertil Steril 2006

DISCUSIÓN

Tras la introducción de la medicina basada en la evidencia en la práctica clínica, han sido abandonadas varias actuaciones ginecológicas para sustituirlas por otras más validadas.

Como se ha mencionado anteriormente, la preparación intestinal es tradicionalmente utilizada para mejorar el campo quirúrgico y el manejo del intestino, y para reducir la contaminación peritoneal por contenido intraluminal en caso de afectación intestinal.

Respecto a la reducción de la contaminación intestinal, los datos de la cirugía colorectal, pueden ser extrapolados a la cirugía ginecológica (2). Existen varios ensayos clínicos controlados y aleatorizados sobre la preparación intestinal previa a la cirugía colorectal que no han encontrado beneficio alguno en esta práctica; también se han realizado metaanálisis que no han encontrado beneficio alguno para las dehiscencias de sutura ni para las infecciones u otras complicaciones. Estos resultados sugieren que quizás debería replantearse la preparación mecánica intestinal en la cirugía colorectal.

En cuanto a la mejora del campo quirúrgico y del manejo intestinal, la preparación mecánica intestinal teóricamente debería resultar beneficioso, especialmente en la cirugía laparoscópica ginecológica, donde la pelvis representa el único espacio de trabajo. El intestino solo puede ser manejado mediante los instrumentos introducidos a través de los trócares, y la visibilidad reducida por el intestino puede requerir un mayor número de movimientos, aumentando el tiempo quirúrgico y la posibilidad de complicaciones quirúrgicas.

Sin embargo, los resultados obtenidos no demuestran ningún beneficio en cuanto a la mejora del campo quirúrgico y el manejo intestinal con los instrumentos de laparoscopia, y el tiempo quirúrgico, las complicaciones y la valoración subjetiva de la dificultad quirúrgica por parte del cirujano, resultan ser similares en los dos grupos. Este estudio apoya la idea de que la preparación intestinal previa a laparoscopia, no facilita la cirugía.

En este ensayo clínico, se administra el sulfato sódico como laxante hiperosmótico, puesto que se ha demostrado mediante múltiples ensayos controlados y aleatorizados (1), una limpieza intestinal similar al polietilenglicol pero con menos efectos secundarios.

Como se viene diciendo desde el principio, el principal objetivo de este estudio era la mejora del campo quirúrgico; las complicaciones (especialmente las intestinales) en cambio, fueron estudiadas como objetivo secundario. Un ensayo clínico randomizado, que estudiara principalmente las complicaciones intestinales, requeriría un mayor tamaño muestral, teniendo en cuenta que estas complicaciones tienen una incidencia muy baja tras la cirugía laparoscópica de procesos benignos.

En resumen, se ha demostrado que la preparación mecánica intestinal, no mejora el campo, no disminuye el tiempo de intervención ni la dificultad quirúrgica. Sin embargo, aumenta considerablemente el malestar de la paciente en la noche previa a la intervención. Aunque la preparación mecánica intestinal es utilizada por la mayoría de los cirujanos, su uso rutinario debería de ser abandonado.

PUBLICACIONES RELACIONADAS

Laxantes hiperosmóticos: Polietilenglicol vs Fosfato Sódico (Fosfosoda®) (1)

Existen varios estudios a cerca de los distintos preparados que existen para la preparación mecánica intestinal.

En 1997, *Oliveira y col.*, realizaron un ensayo clínico comparando la preparación intestinal hecha con polietilenglicol o con fosfato sódico, del que concluyeron que ambas soluciones tenían la misma efectividad y seguridad respecto a la preparación intestinal, aunque el fosfato sódico era mucho mejor tolerado por el paciente.

Sin embargo, recientemente, se ha publicado un artículo sobre las alteraciones perioperatorias de los electrolitos y del equilibrio ácido-base causadas por el fosfato sódico en la preparación intestinal previa a una cirugía mayor abdominal. En el preoperatorio no se observan diferencias significativas entre los dos preparados; en el intraoperatorio, el fosfato sódico disminuye los niveles de calcio y el pH, y aumenta los lactatos en sangre; en el postoperatorio en cambio, disminuye el calcio, el magnesio y el potasio, y puede producir hipofosfatemia. En resumen, parece ser que el fosfato sódico provoca mayores alteraciones en los niveles de calcio y de potasio.

Preparación mecánica intestinal en la cirugía electiva colorectal. Revisión Sistemática de la Cochrane Database, 2006. (2)

Durante todos estos años, la presencia de contenido intestinal ha estado directamente relacionada con la dehiscencia de anastomosis, y la preparación mecánica intestinal ha sido considerada una práctica eficiente para evitar la dehiscencia y las complicaciones infecciosas. Esta medida no está basada en una evidencia sólida, sino en datos observacionales y en la opinión de expertos.

OBJETIVOS: determinar la efectividad y seguridad de la preparación intestinal profiláctica para la morbimortalidad en la cirugía colorectal profiláctica.

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA: se buscó en *Medline*, *Embase*, *Lilacs* y *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. También se revisaron revistas médicas de prestigio, congresos de gastroenterología y se contactó con los expertos en este campo. No hubo limitaciones en cuanto a la fecha de publicación ni en cuanto al lenguaje.

CRITERIOS DE SELECCIÓN: ensayos clínicos controlados y aleatorizados en los que se compara la preparación intestinal con la no preparación.

ANALISIS Y RECOGIDA DE DATOS: los datos fueron extraídos independientemente por los revisores. Los mismos revisores validaron la calidad metodológica de cada ensayo clínico. Fueron dados los detalles de la aleatorización y del cegamiento, y se hizo análisis con intención de tratar, evaluando el número de pérdidas. Para el análisis se utilizó el Odds Ratio (OR).

RESULTADOS PRINCIPALES: de los 1.592 pacientes (9 ensayos clínicos), 789 fueron aleatorizados en el grupo de preparación intestinal (grupo A) y 803 en el grupo de no preparación (grupo B).

Respecto a las dehiscencias de anastomosis (resultado principal), los resultados fueron los siguientes:

- Resección anterior baja: 9,8% (11/112 de grupo A) vs 7,5% (9/119 del grupo B); OR: 1,45, 95% IC: 0,57 a 3,67 (no significativo)
- Cirugía del colon: 2,9% (grupo A) vs 1,6% (grupo B). OR: 1,80, 95% IC: 0,68 a 4,75 (no significativo).
- Media de dehiscencia de anastomosis: 6,2% (grupo A) vs 3,2% (grupo B). OR: 2,03, 95% IC: 1,276 a 3,26 (p=0,003, estadísticamente significativo).

En el caso de la infección de sutura, los resultados fueron los siguientes: 7,4% (grupo A) vs 5,4% (grupo B); OR: 1,46, 95% IC: 0,97 a 2,18 (p=0,07).

El análisis de sensibilidad que excluyó los estudios con una aleatorización dudosa, los publicados sólo en abstract y los que incluían niños, no cambió los resultados globales.

CONCLUSIÓN DE LOS AUTORES: resulta imposible llegar a una conclusión mediante este estudio, puesto que existe heterogeneidad clínica en los estudios incluidos, metodología inadecuada (escasa información sobre la secuencia y ocultamiento de la aleatorización), sesgos no corregidos y falla el análisis de intención de tratar. Aún así, la creencia de que la preparación intestinal previa a la cirugía electiva colorrectal es necesaria, debería ser reconsiderada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mechanical bowel preparation before gynecologic laparoscopy: a randomized, single-blind, controlled trial.
Ludovico Muzii, M.D.,a Filippo Bellati, M.D.,b Marzio Angelo Zullo, M.D.,a Natalina Manci, M.D.,b Roberto Angioli, M.D.,a and Pierluigi Benedetti Panici, M.D.b
Fertility and Sterility, vol 85, No.3, March 2006.
2. Mechanical bowel preparation for elective colorectal.
Guenaga, K; Atalla, AN;...
Cochrane Database of Systematic Reviews. 2, 2006.
3. Mechanical Bowel Preparation for Elective Colorectal Surgery: A Prospective, Randomized, Surgeon-Blinded Trial Comparing Sodium Phosphate and Polyethylene Glycol-Based Oral Lavage Solutions.
[Urological Survey: Abstracts: Perioperative Care].
Oliveira, L.; Wexner, S. D.; Daniel, N.; DeMarta, D.; Weiss, E. G.; Nogueras, J. J.; Bernstein, M.
Dis. Colon Rectum, 40: 585-591, 1997.
4. Phosphate salt bowel preparation regimens alter perioperative acid-base and electrolyte balance.
Dr. P. Szmuk.
Canadian Journal Of Anaesthesia. Vol. 53 (2) (pp 153-158).

MANEJO DE LOS MIOMAS UTERINOS: TÉCNICA DEL TRIPLE TORNIQUE Y NUEVAS TECNOLOGÍAS

Arantzazu Murgiondo Hurtado de Saracho

INTRODUCCIÓN

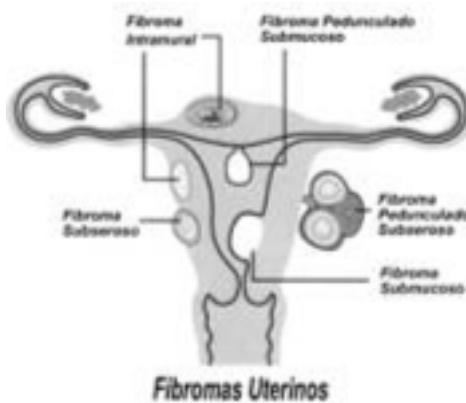
Los miomas uterinos son la neoplasia ginecológica benigna más frecuente en las mujeres en edad reproductiva. Se trata de un crecimiento clonal anormal de las células del miometrio, con limitada transformación maligna (<1%), junto a tejido conjuntivo extracelular en cantidad variable. (1)

Con la mejoría en el diagnóstico por imagen, se ha podido observar una mayor incidencia de miomas que la previamente descrita (2). Los datos recogidos recientemente, reflejan una incidencia acumulada de al menos el 70% para una mujer de 50 años. El síntoma cardinal de los miomas es la hemorragia (menstruaciones más abundantes y prolongadas), aunque también son muy frecuentes la esterilidad e infertilidad y los síntomas de compresión pélvica. Más del 25% de las mujeres en la población, refieren síntomas causados por miomas (1).

El manejo de los miomas asintomáticos, es generalmente expectante. En caso de que aparezcan síntomas, se deberá estudiar cada caso individualmente, teniendo en cuenta el tamaño y la localización del mioma(s), los síntomas, la edad de la mujer (edad fértil, perimenopausia...), el deseo gestacional y la historia obstétrica.

Historicamente, los miomas uterinos sintomáticos han sido tratados quirúrgicamente, siendo la histerectomía y la miomectomía (abdominal, histeroscópica, laparoscópica o vaginal) las principales técnicas quirúrgicas. En la última década, han aumentado los intentos en descubrir tratamientos menos invasivos para satisfacer los deseos de muchas mujeres de preservar el útero, sin tener que sufrir una cirugía mayor. Entre las nuevas alternativas

de tratamiento se encuentran la embolización de la arteria uterina y la ablación térmica percutánea con ultrasonido dirigido por RM.



REDUCCIÓN DE LA PÉRDIDA SANGUÍNEA EN LA MIOMECTOMÍA ABDOMINAL MEDIANTE TRIPLE TORNIQUETE: Ensayo clínico controlado y randomizado (2).

A pesar de las nuevas tecnologías, la miomectomía abdominal sigue siendo la opción de tratamiento más deseada. En el año 2001 se practicaron 1.414 miomectomías abdominales en el Reino Unido, con un total de 7597 días de hospitalización. Cuando no se desea preservar la fertilidad, la histerectomía es el procedimiento quirúrgico más común. En el mismo periodo de tiempo se practicaron 44.461 histerectomías, teniendo en cuenta también otras indicaciones. En EEUU, según datos recientes, se practican 37.000 miomectomías anualmente.

La miomectomía abdominal está relacionada con una morbilidad considerable, sobre todo intraoperatoria. Un estudio reciente, demuestra que el 23% de las pacientes sufre una pérdida sanguínea superior a 1.000 ml. Otras publicaciones revelan una tasa de entre 18%-24% de necesidad de transfusión.

El uso de torniquetes hemostáticos para reducir la pérdida sanguínea intraoperatoria, es una técnica descrita ya en el año 1958, pero hasta el momento no existía ningún estudio que demostrara su eficacia. Con este ensayo clínico se quiere evaluar la técnica del triple torniquete en condiciones controladas, y por primera vez, se investiga la hipótesis de que el dejar un torniquete semipermeable alrededor de las arterias uterinas reduce el sangrado de la incisión uterina en el postoperatorio.

La técnica del triple torniquete se basa en la aplicación de una sutura de polyglactin del 1 alrededor del cérvix para ocluir las arterias uterinas, y dos suturas de polythene alrededor de ambos ligamentos infundibulopélvicos, con el fin de obstruir los vasos ováricos. Al finalizar el acto quirúrgico, se retiran los torniquetes ováricos y se mantiene el cervical *in situ*, con el objetivo de disminuir la pérdida sanguínea en el postoperatorio.

METODOS: en el estudio participan dos hospitales universitarios, de los que se extraen las participantes para el estudio en el periodo comprendido entre enero de 2002 y julio de

2003. Se practicó miomectomía abierta a 28 mujeres con miomas sintomáticos y tamaño uterino de 14-24 semanas de gestación; los dos grupos randomizados eran similares respecto a sus características basales. Los sangrados erráticos, las alteraciones de la coagulación, una hemoglobina inferior a 10,5 g/dl en el momento de la cirugía y las lesiones premalignas de endometrio fueron los criterios de exclusión. El diagnóstico de los miomas se basó en la clínica y en la ecografía. Se utilizaron análogos de la GnRH, en aquellas mujeres con anemia y con tamaño uterino mayor a 20 semanas. El ensayo clínico se diseñó adecuadamente, obteniendo una buena calidad metodológica.

Table 1. Patient baseline characteristics. Data are mean (SD), median [range] or number.

	Control group (n = 14)	Tourniquet group (n = 14)
Age (years)	39.5 (4.7)	42.6 (6.7)
Parity	0 [0-3]	0 [0-3]
Pre-operative Hb (g/dL)	11.8 (0.7)	12.2 (0.9)
Gn RH analogue pretreatment	1	2
Previous surgery	2	3
Userine size (weeks)	18 (3.7)	17 (2.4)

A todas las pacientes seleccionadas se les realizó una miomectomía abierta, con una incisión suprapública transversa y una histerectomía transversa anterior. La pérdida sanguínea se calculó pesando los paños colocados en el campo y midiendo la cantidad de sangre recolectada por aspiración. Se dejó un sistema de drenaje-aspiración durante 48 horas más. Todas las pacientes recibieron tromboprofilaxis y tratamiento antibiótico (Augmentine®).

El triple torniquete se aplicó previo a la miomectomía. Primero, se abre el ligamento ancho por su cara anterior y se libera la vejiga por la plica vesicouterina. Posteriormente se hace una pequeña incisión en el espacio avascular del ligamento ancho por su cara posterior, a ambos lados del istmo, justo por encima de las arterias uterinas. Se pasa la sutura de polyglactin del 1 por ambos ojales, se rodea el cérvix y se anuda con fuerza por delante a nivel del OCI utilizando un nudo corredizo, el cual puede ser reajustado en un segundo tiempo mediante laparoscopia si se desea.

Mediante un tubo fino de plástico, de 20 cm, se practican los torniquetes ováricos. El tubo se pasa a través del defecto en el ligamento ancho y rodea el infundibulopélvico, lateral al anejo. Los dos cabos del tubo se enroscan con un catéter de Foley del 24, corto, el cual actúa de "colchón"; posteriormente se ajustan y se sujetan con una pequeña grapa, ocluyendo así los vasos ováricos.

RESULTADOS: el resultado principal que se analiza en este estudio, es la pérdida sanguínea intraoperatoria; la pérdida de sangre en el postoperatorio (calculado por los drenajes y los cambios en la hemoglobina), el % de transfusiones, la morbilidad quirúrgica (reintervenciones, fiebre superior a 38°C en más de dos ocasiones en un periodo de 4h, obstrucción intestinal, infección y/o sangrado de la herida, neumonía y tromboembolismo), el flujo sanguíneo uterino (calculado a través de mediciones seriadas del índice de resistencia de la arteria uterina) y la función ovárica (observando los cambios de la FSH) en cambio, son resultados secundarios.

Todas las miomectomías se practicaron satisfactoriamente. La media de la pérdida sanguínea intraoperatoria fue de 1870 ml, superior en el grupo control ($p < 0,0001$; IC 95% 1.159-2.580 ml). En este punto se debe mencionar que la pérdida en el grupo control es mayor de lo esperado basándonos en la literatura revisada; esto puede ser debido a la utilización de distintos métodos para la medición de este resultado y, a las diferencias en el peso del mioma, teniendo en cuenta que, según ensayos clínicos publicados, el sangrado intraoperatorio es proporcional al volumen del mioma extraído.

El % de transfusiones requeridas fue significativamente mayor en el grupo control (79% vs 7%, $p = 0,0003$). La morbilidad postquirúrgica, fue también mayor en el grupo control (8 vs 1 episodio, $p = 0,0128$), siendo la fiebre la principal causa de esta diferencia. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el resto de los resultados analizados.

Table 2. Operative details. Data are mean (SD), median [range] or number.

	Control group (n = 14)	Tourniquet group (n = 14)	P
Transverse incision (n)	12	14	0.48
Operating time (min)	118 (40)	114 (27)	0.74
Tourniquet time (min)	–	52 (17)	–
No. of fibroids removed	4.5 [1-34]	10.5 [1-24]	0.35
Weight of fibroids (g)	481 (330)	395 (246)	0.44
Blood loss (mL)	2359 (1241)	489 (362)	<0.0001

DISCUSIÓN: Por primera vez, se ha podido demostrar en condiciones controladas los beneficios del triple torniquete, aunque el beneficio de mantener *in situ* el torniquete cervical para disminuir el sangrado en el postoperatorio y la incidencia de adherencias, no esté claro; los autores creen conveniente la realización de un ensayo que mida este evento como resultado principal.

Puesto que el ensayo ha resultado ser sobre todo inclusivo, los resultados aquí obtenidos pueden ser generalizables.

En torno a este tema, también ha sido descrito el torniquete cervical mediante sustancias químicas como la vasopresina; en varios ensayos se ha podido ver que, aunque su efectividad es similar al triple torniquete, existen riesgos relacionados con el uso de la vasopresina.

Por el momento, no se han publicado estudios sobre los cambios en la vascularización del útero tras una miomectomía abdominal, indistintamente del uso de torniquetes. En la EAU, existe un aumento notable y permanente del índice de resistencia de la arteria uterina, hecho que no se ha observado en este estudio. Sin embargo, son necesarios ensayos que tengan como resultado principal este evento.

La determinación de la función ovárica con mediciones de la FSH tras el triple torniquete, también ha sido un resultado que no se había estudiado hasta el momento. La duración media del torniquete fue de una hora, y no se observó ningún cambio significativo respecto a los niveles basales. De hecho, existe un estudio de autotrasplantes heterotópicos, en el cual se observa un daño mínimo del tejido ovárico tras 3h de oclusión vascular ovárica. Los

autores concluyen que también es necesario un ensayo controlado que estudie este resultado. Por el momento, una paciente del grupo del triple torniquete ha tenido un embarazo y un parto a término no complicados.

USO DEL TRIPLE TORNIQUETE EN LAPAROSCOPIA (6)

La técnica del triple torniquete también está siendo empleada en la laparoscopia, aunque debido a su mayor dificultad, requiere de un tiempo quirúrgico mayor, lo que le resta efectividad. Recientemente, se ha intentado estudiar la viabilidad, la seguridad y los resultados del triple torniquete en la laparoscopia, mediante un estudio realizado a 10 mujeres con tamaño uterino inferior o igual a 14 semanas. La pérdida sanguínea intraoperatoria, el efecto de la función ovárica y los cambios en la perfusión uterina fueron los resultados que se midieron. La media del diámetro del mioma más grande fue de 6,8 cm (3,8-9,8); se intervinieron en cada caso una media de 3 miomas (1-10), con un peso medio de 209 g (22-318 g). El promedio de la pérdida sanguínea fue de 163 ml (33-827 ml). El descenso de la hemoglobina en el 2º día postcirugía fue de 2 g/dl (0,7-4,5 g/dl). No hubo diferencias significativas respecto al índice de resistencia de la arteria uterina ni al nivel de FSH. Los autores de este estudio concluyen que la aplicación de esta técnica en la laparoscopia es viable y segura.

NUEVAS TECNOLOGÍAS

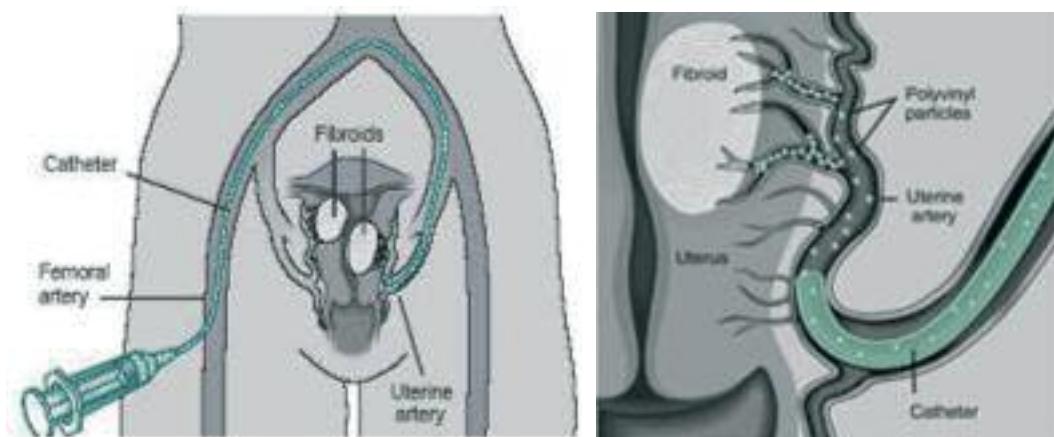
La embolización de la arteria uterina, la ablación térmica con ultrasonido dirigido por RM, la oclusión de la arteria uterina por laparoscopia y la criomielisis, son las nuevas tecnologías descritas para el tratamiento de los miomas uterinos. Existe evidencia de que estos procedimientos requieren menos días de hospitalización y una incorporación a las actividades diarias más rápida, con una tasa de complicaciones mayores similar a la hysterectomía. En el caso de la embolización de la arteria uterina, existe evidencia de que disminuye el sangrado causado por los miomas durante al menos 5 años; pero respecto al resto de las nuevas técnicas, aunque se ha descrito una disminución favorable de los síntomas, se requieren más estudios para observar la duración de esta mejoría de los síntomas (5).

EMBOLIZACIÓN DE LA ARTERIA UTERINA *Revisión sistemática Cochrane 2005 (4).*

Ha habido una necesidad imperiosa de tratamientos no quirúrgicos efectivos para los miomas uterinos, y la embolización de la arteria uterina (EAU) es una tecnología mínimamente invasiva incipiente utilizada para reducir los síntomas de los miomas uterinos. Aunque la embolización se ha utilizado para reducir la hemorragia pélvica (Greenwood 1987), solamente desde el año 1995 se ha considerado como un posible tratamiento para la menorragia relacionada con los miomas uterinos (Goodwin 1997; Ravina 1997). Se obtuvieron resultados alentadores con respecto al alivio de los síntomas, pero también existe la inquietud con respecto al dolor posterior al procedimiento, el síndrome postembolización, la infección, la insuficiencia ovárica prematura (POF, "premature ovarian failure"), la amenorrea secundaria debida a la atrofia del endometrio o adhesiones intrauterinas y el efecto desconocido sobre la concepción y embarazo (Spies 1999).

La embolización de la arteria uterina, como la miomectomía, salva el útero y es de interés obvio para las mujeres con miomas grandes, que son subfértiles o que abortan reiteradamente. Hay informes de nacidos vivos después de la embolización del mioma. Las posibles complicaciones después del procedimiento son la insuficiencia ovárica debida a la deficiencia del flujo sanguíneo ovárico y la infección que resulta en daños a las trompas y posterior infertilidad. También ha habido un informe de rotura uterina tras la EAU durante el parto. Existe también el riesgo teórico de efectos adversos sobre el flujo sanguíneo placentario. En estas circunstancias, cualquier embarazo después del procedimiento puede complicarse por la restricción del crecimiento intrauterino, el trabajo de parto prematuro y la hemorragia postparto, con secuelas a largo plazo para el niño (Goldberg 2002). En consecuencia, el procedimiento de la EAU actualmente sólo es recomendado para las mujeres con miomas que han completado su deseo gestacional y que se quejan de menorragia, dismenorrea y los efectos sobre la presión.

La embolización de la arteria uterina incluye la oclusión completa de ambas arterias uterinas con émbolos particulados para provocar la necrosis isquémica de los miomas uterinos, pero no tienen efectos adversos permanentes sobre un útero de otra manera normal. Esto se realiza con anestesia general, sedación consciente, anestesia epidural, o raquídea. Algunos profesionales administran antibióticos profilácticos. Se inserta un catéter para angiografía directamente en la arteria femoral de la mujer, y luego se cateteriza selectivamente la arteria uterina contralateral. El catéter luego se maniobra a la arteria uterina opuesta (ipsilateral al sitio de la punción femoral) y se repite el proceso. El agente más frecuentemente utilizado es el alcohol polivinílico (PVA, "polyvinyl alcohol"), un agente no biodegradable disponible en diversos tamaños (normalmente de 150 a 1.000 micrones para este procedimiento) y en suspensión en una solución de contraste. La oclusión de los vasos uterinos se confirma por angiografía y el catéter se retira.



El procedimiento lleva entre 45 a 135 minutos y la mujer está expuesta a aproximadamente 20 rad (20 cGy) de radiación ionizante a los ovarios (Spies 1999). Las mujeres se mantienen en observación hasta 24 horas después del procedimiento y se tratan con nar-

cóticos para el dolor. La EAU con éxito ocluye totalmente ambos vasos uterinos. El miometrio normal establece rápidamente un nuevo suministro de sangre a través de los vasos colaterales de las circulaciones ováricas y vaginales. Sin embargo, los miomas parecen no estar irrigados por el flujo secundario del miometrio normal, y por consiguiente, son afectados preferentemente por la reducción del flujo. La reducción de la irrigación sanguínea da lugar a una disminución en el volumen del mioma de entre un 30% a un 50%.

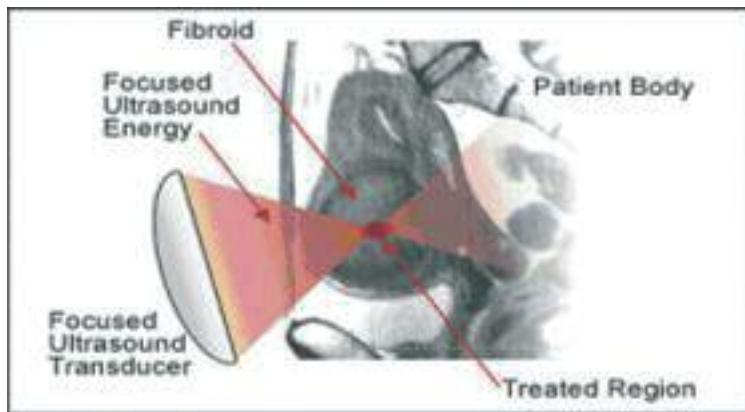
En esta revisión se incluyeron 3 ensayos. Dos ECA compararon la EAU con la histerectomía abdominal en 234 mujeres. Aunque el período de seguimiento se proyectó para 2 años, los resultados publicados disponibles fueron de sólo 6 meses de seguimiento. El segundo ensayo incluyó 63 mujeres y comparó la EAU con la miomectomía en las mujeres que deseaban preservar su fertilidad. El seguimiento mínimo informado fue de 6 meses con una media de 17 meses ($\pm 9,3$). La tasa clínica de éxito medida por la mejoría en los síntomas relacionados con el mioma, por ejemplo, la pérdida menstrual, fue de al menos el 85% en el grupo de EAU de ambos ensayos. El volumen medio del fibroma dominante disminuyó entre un 30% y un 46% en 2 ensayos. Tanto para la histerectomía como la miomectomía, la EAU reduce significativamente la duración de la estancia hospitalaria en comparación con la cirugía. Las mujeres que se sometieron a EAU retomaron las actividades diarias antes que quienes se sometieron a cirugía. La EAU se asoció con una tasa mayor de complicaciones menores posteriores al procedimiento como flujo vaginal, hematoma postpunción y síndrome postembolización (dolor, fiebre, náuseas, vómitos), así como más visitas no programadas y tasas mayores de readmisión después del alta, en comparación con la histerectomía.

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos respecto a las complicaciones mayores. Tres mujeres en el ensayo de miomectomía tuvieron niveles de FSH elevados después de la EAU, lo que indicaba una posible disfunción ovárica.

Los autores de esta revisión concluyen que la EAU ofrece una ventaja sobre la histerectomía con respecto a una estancia más corta en el hospital y un retorno más rápido a las actividades diarias. No hay pruebas de beneficios de la EAU en comparación con la cirugía (histerectomía/miomectomía) para la satisfacción. Las tasas mayores de complicaciones menores después del alta en el grupo de EAU, así como las visitas no programadas y las tasas de readmisión, requieren más ensayos con un seguimiento a más largo plazo para formular observaciones sobre su efectividad y perfil de seguridad. Actualmente hay un ensayo en curso (REST, U. K.) y el ensayo EMMY que aún tiene que informar sobre el seguimiento a largo plazo.

ABLACIÓN TÉRMICA PERCUTÁNEA CON ULTRASONIDO DIRIGIDO POR RM (ExAblate 2000, InSightec) (5).

En 2004, la FDA aprobó el uso de esta técnica, que se basa en la localización y tratamiento de los miomas guiado por RM; se trata de una alternativa poco invasiva y que sólo requiere la sedación de la paciente. Se utilizan ultrasonidos de alta intensidad, que están dirigidos al mioma mediante un transductor; previamente se localiza y se delimita el mioma. Cuando la energía enfocada en el mioma penetra en los tejidos blandos provoca la desnaturización proteica, la muerte celular irreversible y la necrosis coagulativa.



Se requieren múltiples sesiones de energía focalizada para destruir todo el tejido marcado por RM. Esta focalización de los ultrasonidos ha sido diseñada para limitar la ablación a la localización señalada. Las imágenes de RM son utilizadas para delinear el mioma y los tejidos adyacentes y, para analizar cual debe ser la posición adecuada de la paciente. Durante el tratamiento, el cual tiene una duración de 2-4 horas, se utiliza un sistema de mapeo para observar la T^a de los tejidos mediante señales de color que se superpone a la imagen de RM. Para seguridad y mayor efectividad del procedimiento, el físico puede ajustar el tratamiento observando el cambio de T^a de los tejidos.

El sistema consiste en una mesa extraíble acoplada al scanner de RM, en el cual se tumba la paciente. El sistema ExAblate no es compatible con todos los scáneres; este sistema incluye un transductor inmerso en un recipiente con agua precintado, junto a un sistema de posicionamiento automático que genera los haces focalizados de energía ultrasónica. Los mandos suelen estar localizados en otra habitación adyacente, y existe un sistema de seguridad que permite finalizar inmediatamente el procedimiento si se requiere.

En un ensayo realizado por la FDA, se estudian los resultados de las pacientes que recibieron este tratamiento durante un periodo de seguimiento de entre 6 y 12 meses. Se hizo el seguimiento de 109 mujeres durante 6 meses y de 82 mujeres durante 12 meses. Aunque la disminución del volumen del mioma fue modesta (13,5% a los 6 meses y 9,4% a los 12 meses, mediante análisis con intención de tratar), el 71% de las mujeres refirió disminución de los síntomas a los 6 meses y el 51% a los 12 meses. A los 12 meses, el 21% de las mujeres necesitaron tratamiento quirúrgico como alternativa.

Entre los efectos adversos de este procedimiento, podemos encontrar metrorragias que requieren transfusión, dolor, náuseas, quemaduras de piel, dolor de piernas o espalda debido a la afectación transitoria del nervio ciático por los ultrasonidos, fiebre, flujo vaginal, infección urinaria...

Esta técnica no está indicada en todos los casos, y la obesidad (peso superior a 113,4 kg), un tamaño uterino superior a 24 semanas de gestación, un mioma único mayor a 10 cms y la sospecha de adherencias abdominales extensas (por riesgo de absorción de energía y posterior daño intestinal, vesical o de otros órganos adyacentes) son criterios de ex-

clusión. Tampoco se debe utilizar en los miomas cercanos a asas intestinales o a la vejiga, ni en aquellos que quedan fuera del alcance del área de imagen en la RM (1).

CONCLUSIÓN: se requieren muchos más estudios para determinar si el empleo de esta técnica mínimamente invasiva conlleva unos resultados duraderos.

OCLUSIÓN DE LA ARTERIA UTERINA POR LAPAROSCOPIA (5)

Esta técnica consiste en aplicar un clip, o coagular, la arteria uterina accediendo por el retroperitoneo. Aunque parece una técnica prometedora, hoy en día carece de resultados a largo plazo.

CRIOMIOLISIS

La criomielisis ya fue descrita en el año 1996; la técnica se basa en la aplicación de una criosonda en el centro del mioma (y posteriormente en la periferia), mediante laparoscopia. Las candidatas a esta técnica son aquellas mujeres premenopáusicas de alrededor de los 40 años con un mioma de entre 4 y 8 cm de diámetro.

Por ahora no existe ningún producto para la criomielisis aprobado por la FDA (5).

Uno de los inconvenientes de esta técnica es la imposibilidad de un estudio histológico posterior (1).

BIBLIOGRAFÍA

1. Surgical and radiological management of uterine fibroids in the UK. Lynne Chapman and Adam Magos. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 2006, 18:394–401.
2. Reducing blood loss at open myomectomy using triple tourniquets: A randomised controlled trial. A. Taylor, M. Sharma. BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology, March 2005, Vol. 112, pp. 340–345.
3. Treatment of uterine leiomyomas. UpToDate 2006.
4. Embolización de la arteria uterina para los fibromas uterinos sintomáticos. Gupta JK, Sinha AS, Lumsden MA, Hickey M. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 2.
5. Clinical Expert Series: Assessment of New Technology in the Treatment of Idiopathic Menorrhagia and Uterine Leiomyomata. Howard T. Sharp, MD. VOL.108, NO. 4, October 2006 Obstetrics and Gynecology.
6. The use of triple tourniquets for laparoscopic myomectomy. A.Taylor, M.Sharma. Journal of Gynecologic Surgery, Jun 2005, Vol. 21, No. 2: 6-72.

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 histerectomía 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 tenían indicación de histerectomía por enfermedad benigna y podían elegir realizar o no OP.

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 absoluto y relativo estimado.

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 el 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 de muerte absoluto 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 postmenopaúsicas.
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.

MANEJO DE LA ENDOMETRIOSIS

Arantzazu Murgiondo Hurtado de Saracho

INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una enfermedad crónica y recurrente que se caracteriza por la presencia y proliferación de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina (1).

Ocurre aproximadamente en un 10% de las mujeres en edad fértil, pero su prevalencia es desconocida. Teniendo en cuenta los hallazgos de endometriosis tras la visualización de órganos pélvicos, la estimación de la prevalencia sería la siguiente (2):

- 1% de las mujeres tras cirugía mayor de cualquier indicación ginecológica.
- 1-7% de las mujeres de las que se les practica esterilización tubárica.
- 12-32% de las mujeres en edad fértil a las que se les practica laparoscopia diagnóstica por dolor pélvico.
- 9-50% tras laparoscopia por infertilidad.
- 50% de las adolescentes tras laparoscopia por dolor pélvico crónico o dismenorrea.

La influencia del estatus socioeconómico, la raza y la edad en la prevalencia de la endometriosis no está clara, pero parece ser más frecuente en mujeres de un estatus socioeconómico superior, en nulíparas añosas, en la raza caucásica y en las mujeres con un IMC bajo. Generalmente se diagnostica entre los 25-35 años, pero también puede aparecer en mujeres postmenopáusicas (Valle y col., 2003) y adolescentes, especialmente las que presentan malformaciones uterinas (Valle y col., 2003).

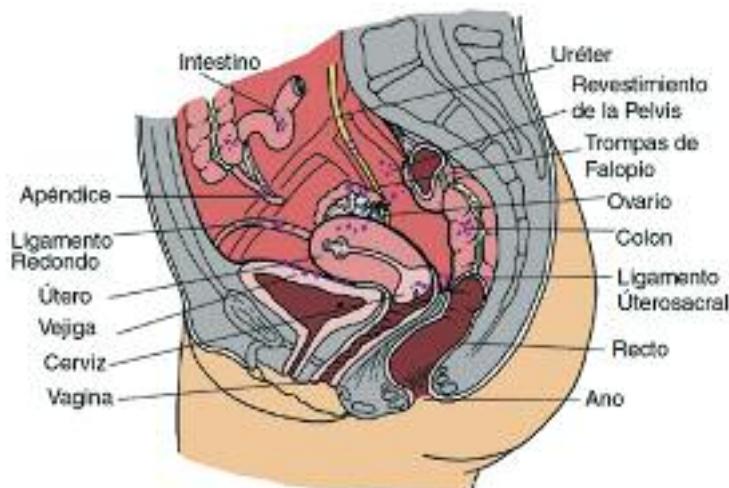
Respecto a la patogénesis de la endometriosis, se han propuesto varias teorías, la más aceptada es la menstruación retrograda, puesto que se ha visto que la endometriosis es más frecuente en las mujeres con malformaciones müllerianas que conllevan una obstrucción del flujo (Olive y Henderson, 1987), en las que presentan un sangrado prolongado y en las que

tiene ciclos cortos (<27 días) (Berubé y col., 1998). Aunque la menstruación retrograda se observa en más del 90% de las mujeres, solo unas cuantas desarrollan la enfermedad, por lo que se baraja que existen factores adicionales implicados en la implantación y crecimiento de las lesiones (Gazvani y col., 2002). La susceptibilidad a padecer la enfermedad por lo tanto, dependería de la interacción entre factores genéticos, inmunológicos, hormonales y ambientales (1).

LOCALIZACION DE LAS LESIONES:

Las localizaciones más frecuentes de las lesiones endometrióticas en orden decreciente son el ovario, fondo de saco anterior y posterior, ligamento ancho, ligamentos uterosacros, útero, trompas, colon sigmoideo y apéndice. Otras localizaciones menos frecuentes son la vagina, cérvix, septo rectovaginal, ileo, canales inguinales, cicatrices abdominales y perineales, uréteres, vejiga y ombligo. Se han descrito localizaciones excepcionales como el páncreas, mamas, hígado, vesícula biliar, riñón, uretra, extremidades, vértebras, hueso, nervios periféricos, pulmón, diafragma y sistema nervioso central.

Posibles Localizaciones de la Endometriosis

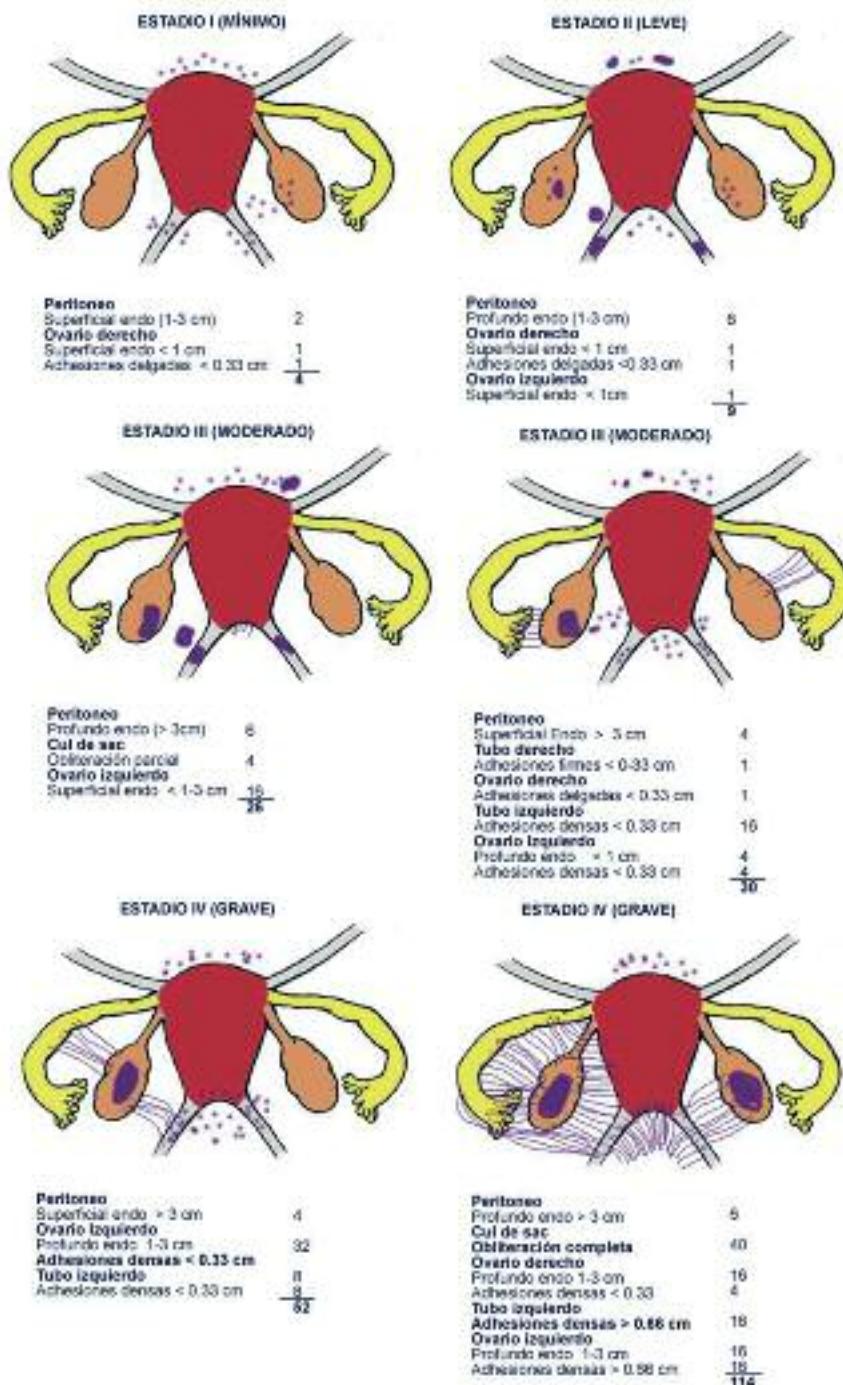


ESTADIOS DE LA ENDOMETRIOSIS

La respuesta del tejido endometriótico depende de su grado de hormonodependencia, que está modulado en función de la concentración de receptores hormonales. La concentración de receptores es menor entre las lesiones antiguas, mientras que las que tienen un comportamiento más parecido al endometrio normal son las más precoces.

En la mayoría de las pacientes, la endometriosis afecta a múltiples áreas simultáneamente. La endometriosis puede agruparse en estadios clínicos para poder así determinar el pronóstico, comunicarse con otros médicos y planear el tratamiento. La clasificación de la American Fertility Society actualizada en 1997 asigna puntos para la severidad de la en-

endometriosis basada en el tamaño y profundidad de los implantes y la severidad de las adhesiones. Se suman los puntos, y se les asigna a las pacientes uno de los cuatro estadios:



Clásicamente, la endometriosis ha sido clasificada en mínima, leve, moderada y severa. La enfermedad mínima (estadio I) se caracteriza por implantes aislados; la leve (estadio II), por implantes superficiales menores de 3 cm en agregados, localizados en ovarios y peritoneo. En estos dos casos, existen adherencias insignificantes. En la enfermedad moderada (estadios III y IV), se presentan múltiples implantes superficiales y profundos y adherencias evidentes periováricas y peritubulares. En los casos de endometriosis severa, nos encontramos con endometriomas y adherencias gruesas y fibrosas.

CLÍNICA

Los síntomas típicos de la endometriosis son el dolor pélvico (que puede llegar a ser crónico, y suele ser más intenso durante el sangrado o la ovulación), la dismenorrea y la dispareunia profunda (que va aumentando hasta convertirse en un dolor crónico).

Dependiendo de la localización de la endometriosis, también puede aparecer un dolor ovulatorio, síntomas cílicos intestinales o urinarios, patrón anormal de sangrado, infertilidad y fatiga crónica. También nos podemos encontrar con hidrotórax, hemotórax y hemoptisis cíclicas debida a la afectación del tórax (el tejido endometrial migra a través de defectos congénitos diafragmáticos o por microémbolos a través de las vasos pélvicos), que debutan a las 24-48 horas del comienzo del sangrado, generalmente con dolor torácico.

Muchas de las mujeres con endometriosis no presentan sintomatología y se ha visto, que no existe relación directa entre el grado de afectación y la sintomatología.

Esta sintomatología también puede aparecer en la EIP o en el colon irritable, por lo que habrá que incluirlos en el diagnóstico diferencial de la endometriosis.

El diagnóstico de presunción clínico es suficiente para iniciar un tratamiento médico empírico (7).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de la endometriosis consiste en la visualización directa de los implantes y en el estudio histológico del material obtenido.

HALLAZGOS FÍSICOS (2)

Son muy variables y dependen del tamaño y la localización del implante. Es muy frecuente una exploración física normal. El hallazgo físico más común es el endurecimiento del fondo de saco posterior. Otros hallazgos frecuentes son: endurecimiento localizado en ligamentos uterosacros; nódulos blandos palpables en fondo de saco, ligamentos uterosacros o septo rectovaginal; dolor a la movilización uterina; masas blandas anexiales y fijación de un anejo o útero en retro.

LAPAROSCOPIA

Es la técnica GOLD STANDARD en el diagnóstico de la endometriosis. El momento ideal de su realización durante el ciclo menstrual sigue siendo incierto, pero lo que sí se acon-

seja es no realizarla durante el tratamiento hormonal o antes de 3 meses tras su suspensión, para evitar infradiagnósticos. Tiene un VPP del 43-45%, por lo que puede haber diagnósticos erróneos. La precisión del diagnóstico laparoscópico depende de la localización y extensión de la enfermedad y de la experiencia del cirujano.

Si al diagnóstico laparoscópico le añadimos clínica de presunción de endometriosis, obtenemos una S del 78-87%.

Existen diferentes tipos de lesiones endometrióticas dependiendo de la localización y de la evolución de la enfermedad. Así, en el peritoneo pélvico, podemos encontrarnos con (4):

- Lesiones rojas o “en llama”, que son recientes o activas.
- Lesiones glandulares, peritoneo petequial y/o áreas de hipervascularización (principalmente en ligamentos anchos y uterosacros).
- Lesiones “negras”, que son antiguas o poco activas, de color negro o azulado (por la presencia de hemosiderina).
- Glándulas, estroma y tejido cicatricial.
- Lesiones “blancas”: fibrosas e inactivas.
- Lesiones atípicas: no pigmentadas.
- Defectos peritoneales.
- Lesión cicatricial
- Adherencias.

En los ovarios, en cambio, nos encontraremos con lesiones superficiales o endometriomas.

Las lesiones deben resecarse para su estudio histológico, puesto que la histología confirma el diagnóstico, aunque su negatividad (por fibrosis, por muestra insuficiente, localidad de la lesión, experiencia escasa del patólogo) no lo excluye. En los casos de las lesiones peritoneales, existe controversia sobre la necesidad de resección, aunque se prefiere. Ante la presencia de endometriomas o lesiones infiltrantes profundas en cambio, se prefiere la resección, para descartar malignidad.

Los hallazgos histológicos son la presencia de glándulas endometriales y estroma +/- macrófagos, junto a depósitos de hemosiderina.

TÉCNICAS DE IMAGEN

Son poco útiles para el diagnóstico o para determinar la extensión de la enfermedad; carecen de la resolución adecuada para poder visualizar implantes superficiales o adherencias aunque la ecografía vaginal puede ayudarnos en el diagnóstico del endometrioma. La RM (con o sin presión intravesical o enema de bario) y la ecografía (vaginal, abdominal o renal) pueden utilizarse en el estudio de extensión de la enfermedad (la RMN es muy útil en el estudio del tabique rectovaginal (8)).

CA-125

El valor normal de este marcador sérico < a 35 UI/ml. A menudo, las mujeres con endometriosis tienen valores elevados de CA-125. En un estudio realizado a 685 mujeres a las que se les realizó cirugía por endometriosis, se observó que la media de los valores del CA-125 en los estadios I, II, III y IV era de 19, 40, 77 y 182 UI/ml respectivamente y que valores mayores a 100UI/ml estaban asociados a adherencias extensas y rotura de endometrioma. Por lo tanto, podemos decir que este marcador no es indicador sensible de endometriosis, que la mayor correlación la encontramos en los estadios III y IV de la enfermedad, y que no es útil para predecir la recurrencia.

La concentración sérica de CA-125 también está elevada en otras patologías ginecológicas y no ginecológicas:

GINECOLÓGICAS MALIGNAS: <ul style="list-style-type: none">- cáncer de ovario epitelial y endometrial- neoplasias de trompa y de células germinales- adenocarcinoma de cérvix- tumores ováricos de células Sertoli-Leydig- neo de mama	GINECOLÓGICAS BENIGNAS: <ul style="list-style-type: none">- adenomiosis- endometriosis<ul style="list-style-type: none">- quistes funcionales- leiomioma<ul style="list-style-type: none">- síndrome de Meigs- menstruación- embarazo- SHO- EIP
NO GINECOLÓGICAS: <ul style="list-style-type: none">- hepatopatía y cirrosis- colitis- IAM congestivo-páncreas- diabetes- diverticulitis- lupus- mesotelioma- pericarditis, PAN, postoperatorio, irradiación previa, enfermedad renal, sarcoidosis, TBC, ascitis...	CÁNCERES NO GINECOLÓGICOS: <ul style="list-style-type: none">- colon- pulmón- páncreas

Adaptado de Gallup, DG, Talledo, OE, South Med J 1997; 90: 972 (UpToDate).

¿ASOCIACIÓN CON EL CÁNCER?

La evidencia epidemiológica mostrada en grandes estudios de cohortes, han sugerido que la endometriosis es un factor de riesgo independiente para el carcinoma epitelial de ovario (5). La literatura revisada muestra una incidencia de endometriosis en los carcinomas de ovario seroso, mucinoso, de células claras y endometriode de 4,5%, 1,4%, 35,9% y 19% respectivamente, y el riesgo de malignidad de las lesiones endometriósicas es de un 2,5%. Otra revisión de estudios controlados mostró que el RR de desarrollar cáncer de ovario era estadísticamente significativo, aunque el riesgo era pequeño (1,1-1,9) (6). No existen datos que justifiquen la excisión profiláctica de las lesiones para reducir el riesgo de transformación maligna.

Los mecanismos propuestos para explicar la relación entre la endometriosis y el cáncer son la capacidad de las células endometriósicas de transformación maligna y la coexistencia de factores de riesgo/antecedentes en ambas patologías (predisposición genética, factores inmunológicos y factores ambientales) (6).

TRATAMIENTO Y MANEJO DE LA ENDOMETRIOSIS

El principal objetivo del tratamiento de la endometriosis es el alivio de la sintomatología y prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad mediante la reducción de los implantes endometriósicos. En el pasado, la primera opción en el tratamiento de la endometriosis era la cirugía (sola o combinada con tratamiento médico), y en la actualidad sigue siendo una práctica habitual en todos los estadios, aunque recientes estudios demuestran que no consigue mejores resultados, en cuanto a la mejoría del dolor, comparando con el tratamiento médico (1).

Respecto a la respuesta al tratamiento, aunque no existen ensayos clínicos randomizados (ECR) comparando tratamiento médico vs quirúrgico, en ECR individuales, se han observado unos resultados similares, respecto a la mejoría del dolor y a las recurrencias (7) (recurrencia del dolor tras 1 año desde la cirugía: cerca de 40%; recurrencia tras 2 años de tratamiento médico con análogos del la GnRH: 30-40%).

TRATAMIENTO MÉDICO

Ningún tratamiento médico ha demostrado ser más eficaz en el manejo de la endometriosis(1)(9). El 80-90% de los pacientes refieren mejoría del dolor tras tratamiento médico. Tampoco hay evidencia de que los fármacos empleados afecten en la futura fertilidad de la mujer (2). El tratamiento médico debe ser individualizado para cada paciente, exponiendo todas las opciones y sus efectos indeseables (9).

ANALGESICOS

Ningún analgésico ha demostrado ser superior en eficacia, y no existe evidencia de que en monoterapia, respondan al dolor de la endometriosis (pueden ser efectivos en la dismenorrea no asociada a patología).

ANTICONCEPTIVOS ORALES

Es el tratamiento de primera línea en las mujeres con dolor pélvico crónico leve-mínimo y sospecha de endometriosis. En un estudio realizado, se ha visto que es mejor su administración continua ($p<0,001$), puesto que evita el sangrado (no menstruación retrógrada ni activación de los implantes) y la dismenorrea (1).

Existe solo un ECR que los compara con los análogos de la GnRH, que concluye que son similares en el tratamiento del dolor, pero inferiores en el tratamiento de la dispareunia (2).

AGENTES ANDROGÉNICOS

El Danazol es un derivado isoxazólico de la 17 alfa-etinil testosterona, y es un agente androgénico, progescional y antigonadotropo.

Es efectivo en la resolución de los implantes en las endometriosis leves-moderadas. Consigue >80% de mejoría o resolución del dolor tras 2 meses de tratamiento. Los endometriomas grandes y las adhesiones no responden bien.

Produce amenorrea por supresión del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, por lo que evita la producción de los implantes e inhibe las enzimas ováricas responsables de la producción de estrógeno.

Se administra por vía oral, a unas dosis de 400-800 mg/día.

Tiene una eficacia similar a los análogos de la GnRH, pero tiene una tasa de efectos androgénicos y menopáusicos del 85%, por lo que ha disminuido mucho su uso en los últimos años. Está contraindicado en pacientes con patología hepática o hiperlipidemia. Se recomienda utilizar ACO durante su uso, puesto que es un fármaco muy teratógeno.

Table 1. Agents for the pharmacologic management of endometriosis-associated pain (Overton *et al.*, 1994; Gestrinone Italian Study Group, 1996; Vercellini *et al.*, 1997; Rice, 2002; Valle *et al.*, 2003; Donnez *et al.*, 2004; Crosignani *et al.*, 2005; Schlaff *et al.*, in press)

Agent	Dose	Route	Dosing frequency	Common side effects
Combined oral contraceptives	30-35 µg ethinyl estradiol, plus progestin	Oral	Daily (cyclic or continuous)	Irregular bleeding, weight gain, bloating, breast tension and headache
Androgen Danazol	400-800 mg	Oral	Daily (duration limited to 6 months by side effects)	Androgenic/anabolic (weight gain, fluid retention, breast atrophy, acne, oily skin, hot flashes and hirsutism)
Gn RH agonists			(Duration limited to 6 months due to BMD effects)	
Leuprolide	1 mg/day	SD injection	Daily	Hypoestrogenic (hot flashes, vaginal dryness, emotional lability, loss of libido and BMD decline)
Leuprolide depot	3.75 mg/day 11.75 mg	IM injection	Monthly	
Triptorelin	3 mg	IM injection	Every 3 months	
Triptorelin depot	11.25 mg	IM injection	Monthly	
Goserelin	3.6 mg	SC implant	Every 3 months	
Buserelin	300-400 µg	Intranasal	Tid	
Nafarelin	200-400 µg	Intranasal	Bid	
Progestins				
Dydrogesterone	60 mg	Oral	12 days per cycle*	
Gestrinone	2.5 - mg	Oral	Daily/twice weekly	
Megestrol acetate	40 mg	Oral	Daily	Irregular bleeding, weight gain, bloating and edema
Norethindrone acetate	5 mg†	Oral	Daily	
MPA	30 mg	Oral	Daily	
DMPA-IM 150‡	150 mg	IM injection	Every 3 months	
DMPA-SC 104‡	104 mg	SC injection	Every 3 months	

BMD, bone mineral density; DMPA, depot medroxyprogesterone acetate; IM, intramuscular; MPA, medroxyprogesterone acetate; SC, subcutaneous.

*During the luteal phase.

†Starting dose, with gradual dose escalation.

‡Also with transient BMD decline.

ANÁLOGOS GnRH

Tienen una eficacia similar al resto de los tratamientos médicos. Generalmente se administran tras un diagnóstico definitivo por laparoscopia, aunque también se emplean como tratamiento empírico en pacientes seleccionadas que no responden al tratamiento de primera línea (AINEs y ACO), con previo diagnóstico diferencial de otras patologías.

Se pueden administrar por vía nasal, subcutánea e intramuscular.

La duración del tratamiento suele ser de entre 3-6 meses, aunque se ha visto que el tratamiento de 3 meses es igual de efectivo e la mejoría del dolor (nivel de evidencia 1b, 9). A corto plazo, provoca una situación de pseudomenopausia. Se ha visto una disminución de 3,2% de la DMO en la columna lumbar tras 6 meses de tratamiento (1), por lo que se desaconseja prolongar su uso por encima de este periodo. Tras la suspensión del tratamiento, no se recupera completamente la DMO. En los casos que se requiera un tratamiento de mayor duración, la FAD recomienda el uso de una terapia “add-back” (1).

Table 2. Add-Back Regimens Tested for Use With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists

CEE, 0.625 mg, + MPA, 2.5 mg	Daily
CEE, 0.625 mg, + NE, 5 mg	Daily
NE, 5 mg	Daily
MPA, 20 mg	Daily
NE, 5 mg, + etidronate	Daily

CEE = conjugated equine estrogens; MPA = medroxyprogesterone acetate; NE = norethindrone acetate.

Esta terapia add-back puede realizarse con progestágenos +/- bifosfonatos y +/- estrógenos. Se recomienda su inicio antes de los 6 meses de tratamiento con GnRH.

Debido a la falta de ECR, no se sabe cual de las propuestas es la más indicada para esta terapia. La terapia add-back con progestágenos solo, no ha demostrado ser efectivo en la protección de la densidad ósea (9).

No existen estudios sobre el uso de los análogos durante más de 12 meses (2), pero parece ser que el tratamiento con add-back de más de 2 años de duración es efectivo en la reducción del dolor y seguro respecto a la conservación de la DMO (nivel 1 a de evidencia, 9).

Tras 60-90 días de la suspensión del tratamiento, se vuelven a conseguir ciclos ovulatorios normales.

Las tasas de recurrencia del dolor pélvico tras 5 años de la suspensión del tratamiento son del 37% en el caso de las endometriosis moderadas, y del 74% en las endometriosis severas.

PROGESTÁGENOS

Los progestágenos actúan inhibiendo el eje hipotálamo-hipófisis-ovarios provocando un estado de amenorrea, provoca atrofia y decidualización del endometrio e inhibe la angiogénesis (necesario para el mantenimiento de los implantes endometriósicos); además disminuye la inflamación peritoneal (1). Aunque menores, no están exentos de efectos secundarios.

Estas tres últimas opciones terapéuticas pertenecen al tratamiento de segunda línea de la endometriosis; entre ellos los más utilizados son los análogos (2), puesto que sus efectos adversos son mejor tolerados.

INHIBIDORES DE LA AROMATASA: tratamiento del futuro

(Anastrozole, letrozole) Los estudios preliminares de estos agentes, informan de buenos resultados, pero aún está sin validar.

Los inhibidores de la aromatasa, actúan inhibiendo la enzima aromatasa y por lo tanto la producción de estrógenos ováricos, cerebrales y los de los tejidos periféricos. En un ECR reciente realizado a 80 pacientes, se observó una reducción de la tasa de recurrencia del dolor en el grupo de tratamiento combinado de análogos e inhibidores de la aromatasa, comparando con el uso solo de análogos.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Dependiendo de la severidad de la enfermedad, la práctica ideal de la endometriosis es el tratamiento quirúrgico en el mismo acto de la laparoscopia diagnóstica (9), puesto que evita la progresión de la enfermedad y de los síntomas (2). También se prefiere la cirugía de entrada, en las endometriosis severas e incapacitantes, en los endometriomas > a 4 cm, cuando existe una distorsión de la anatomía pélvica y ante una obstrucción intestinal o urinaria.

CIRUGÍA CONSERVADORA

Se practica cirugía laparoscópica ante fallo del tratamiento médico o ante una endometriosis temprana, puesto que evita el gasto y los efectos secundarios del tratamiento médico (2).

El objetivo de la cirugía laparoscópica es restablecer la anatomía pélvica mediante la extirpación (preferible), fulguración o vaporización por láser de los implantes y la adhesiolisis de las adherencias.

En el caso de los endometriomas > de 4 cm, se realiza cirugía conservadora mediante quistectomía, que resulta la opción óptima, puesto que la aspiración tienen un 88% de recurrencias y la fenestración/ablación es menos efectiva.

Las desventajas de la cirugía conservadora son el daño inadvertido de órganos vecinos, la infección y el trauma mecánico de estructuras pélvicas que aumentan la formación de adherencias.

Ante unas adherencias extensas y ante una endometriosis invasiva cercana a arterias uterinas, uréteres, vejiga e intestino, realizaremos una laparotomía conservadora.

CIRUGÍA DEFINITIVA

En los casos de enfermedad grave, deseo gestacional cumplida, persistencia de síntomas incapacitantes tras tratamiento médico o cirugía conservadora y cuando coexiste pa-

tología pélvica que requiera histerectomía, se debe realizar una cirugía definitiva mediante histerectomía +/- doble anexectomía (2). Los ovarios se pueden conservar en mujeres jóvenes para evitar THS, pero en los casos en los que los ovarios estén muy dañados o en mujeres cercanas a la menopausia, se suele realizar DA + THS, aunque no se haya conseguido la excisión de todos los implantes (2); la recurrencia de la sintomatología en estas mujeres es muy baja, excepto cuando la endometriosis afecta al intestino, y aunque la utilización de solo progestágenos, puede evitar la acción de los estrógenos en la enfermedad residual, se prefiere el uso combinado de ambos puesto que reduce el riesgo de cáncer de mama.

En el caso de los endometriomas, cuando no existe deseo gestacional, se prefiere la ooforectomía, puesto que disminuye la tasa de recurrencias (2).

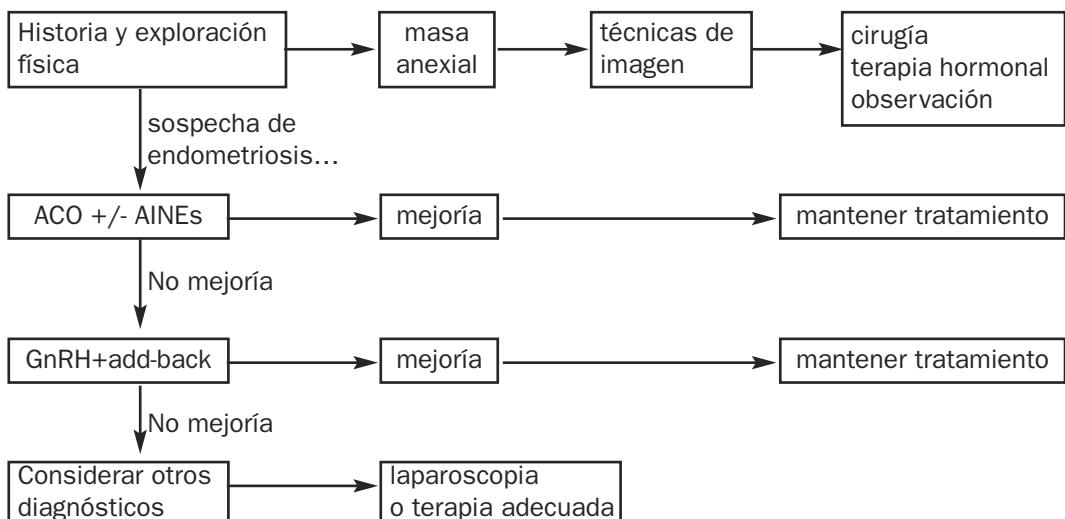
MANEJO DE LA ENDOMETRIOSIS

Existe una gran variedad de opciones terapéuticas en el manejo de la endometriosis, desde el manejo expectante a la cirugía definitiva con histerectomía y doble anexectomía.

En términos generales, ante la sospecha de endometriosis tras anamnesis y exploración física, se inicia tratamiento empírico con AINEs +/- ACO. Si en un periodo de tiempo razonable (3 meses), no existe mejoría del dolor, deberemos iniciar tratamiento de 2^a línea. Si tras la exploración física, existe una masa anexial, realizaremos pruebas de imagen y dependiendo de los resultados, realizaremos cirugía, supresión hormonal o manejo expectante mediante controles.

Entre los tratamientos de 2^a línea, los más preferidos son los análogos de la GnRH, que dependiendo de la duración del tratamiento, añadiremos una terapia “add-back”.

Si el dolor no responde al tratamiento médico, se deberá realizar una laparoscopia diagnóstica, puesto que las adherencias no responden al tratamiento médico y cursan con dolor pélvico; al mismo tiempo se deberán reconsiderar otros diagnósticos probables.



MANEJO DEL DOLOR PÉLVICO

Cuando el dolor pélvico es mínimo, se inicia tratamiento con analgésicos habituales (todos similar eficacia, 9); si no se consigue un buen control se debe iniciar tratamiento con ACO o dependiendo del grado de dolor con los tratamientos de 2^a línea. El tratamiento médico de entrada no es apropiado en estadios avanzados de la enfermedad.

Ante síntomas severos, incapacitantes y agudos, cuando existe fallo del tratamiento médico (no mejoría y/o empeoramiento), en endometriosis avanzadas, y ante una distorsión anatómica pélvica, endometriomas u obstrucción intestinal se debe iniciar el tratamiento quirúrgico.

Ante una mujer con deseo gestacional y dolor pélvico, independientemente de la severidad, se prefiere tratamiento quirúrgico de entrada puesto que el tratamiento médico postpone la concepción. No está justificada la cirugía para mejorar la fertilidad en mujeres con una anatomía pélvica normal (7).

Aunque el tratamiento preoperatorio mejora el estadiaje AFS de la enfermedad, no existe suficiente evidencia de que tenga algún efecto sobre la mejoría del dolor (nivel de evidencia 1 a 9).

El tratamiento hormonal postoperatorio, comparándolo con el tratamiento quirúrgico más placebo, no consigue una reducción significativa en la recurrencia del dolor a los 12-24 meses, y no tiene efecto sobre la recurrencia de la enfermedad (nivel de evidencia 1^a, 9) en las endometriosis severas; sí se ha visto una reducción significativa en los casos de endometriosis mínima-leve.

MANEJO DE LOS ENDOMETRIOMAS

El diagnóstico definitivo de los endometriomas es histopatológico y hay que tener en cuenta el riesgo de transformación maligna, aunque mínima, hacia cáncer de ovario (sobre todo de células claras y endometrioide). La existencia de una masa anexial en una mujer con endometriosis junto a una ecografía compatible, también nos puede llevar al diagnóstico clínico. Se producen en más del 50% de las endometriosis, y muy frecuentemente son bilaterales.

El tratamiento ideal de los endometriomas es la cirugía, puesto que el tratamiento médico no los resuelve si son mayores de 1 cm, y además imposibilita el diagnóstico histológico. No existe evidencia de que el tratamiento médico postoperatorio disminuya la recurrencia.

Las indicaciones de la cirugía son la disminución del dolor (endometriomas sintomáticos), la exclusión de malignidad y la prevención de ruptura (endometriomas asintomáticos), y la infertilidad. En general, se deben intervenir aquellos endometriomas mayores de 4 cm.

En el caso de la infertilidad y los endometriomas asintomáticos, existe controversia sobre si se deben operar o no. Parece ser que la cirugía puede provocar un fallo ovárico, disminuyendo la tasa de embarazos; sin embargo, si no se realiza cirugía, el ovario con el endometrioma tiene una peor respuesta a la estimulación. La ESHRE aconseja quistectomía laparoscópica en endometriomas > 4 cm, antes de cualquier otra técnica (9): la mayoría de

los especialistas en fertilidad en cambio, no intervienen necesariamente los endometriomas asintomáticos previo a una técnica de IVF, porque no está demostrado su beneficio (2). Si existe recidiva, se debe valorar el riesgo de otra intervención, para evitar reducir la reserva ovárica de estas mujeres.

MANEJO DE LA INFERTILIDAD

La infertilidad en las mujeres que padecen una endometriosis, es debida a la distorsión de la anatomía pélvica (adherencias y endometriomas) y a una producción de sustancias hostiles (prostaglandinas, citokinas, factores de crecimiento, etc) que no permiten una normal ovulación, fertilización y fecundación.

El manejo de la infertilidad se basa en una tratamiento combinado mediante manejo expectante, cirugía y TRA. En una revisión de la Cochrane, se ha visto que el tratamiento médico es inefectivo (2).

En las endometriosis mínimas-leves, la ablación de las lesiones en el momento de la laparoscopia diagnóstica, mejora la fertilidad y retrasa la progresión de la enfermedad (9). En los casos severos en cambio, no existe suficiente evidencia sobre si la cirugía aumenta la tasa de embarazos. Si tras un año de la intervención quirúrgica, no se ha conseguido embarazo, se procede a TRA.

En las endometriosis leves, si tras tratar otras causas de infertilidad y realizar la cirugía, no se consigue embarazo, el siguiente paso es la estimulación ovárica con inseminación intrauterina. En un EC realizado a 932 mujeres, se observó que la tasa e fecundación de las TRA eran las siguientes: solo IIU 0,05%, FSH + IIC 0,04%, FSH+ IIU 0,09. (2).

Si tras 3 ciclos no se consigue embarazo, se debe considerar la realización de una FIV.

En las endometriosis severas, el proceder es parecido, salvo que la cirugía no parece ser efectiva y que la inseminación intrauterina no es efectiva si existe daño tubárico, por lo que se procedería directamente a FIV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. PierGiorgio Crosignani. Human reproduction update, vol.12, No.2 pp.179-189, 2006.
2. Treatment of endometriosis. Robert S Schenken, MD. UpToDate, 2007.
3. Endometriosis. J.A. Usandizaga. Tratado de obstetricia y ginecología. McGraw-Hill, Interamericana.
4. Endometriosis. Gustavo Botti, Cátedra de Ginecología. Hospital Provincial Delo Centenario.
5. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. Van Gorp, T. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2004; 18:349

6. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and critical analysis of clinical and epidemiological evidence. Somigliana, E. *Gynecol Oncol* 2006; 101:331.
7. Evaluation and management of women with endometriosis. An expert's view. Craig A. Winkel. *The Am. College of Obst. And Gynec.* 102, august 2003.
8. Endometriosis u medicina basada en la evidencia. Juan A. García Velasco. *Revista Iberoamericana de Fertilidad. Ponencia del XXVI congreso Nacional SEF.*
9. ESHRE Guideline for diagnosis and Treatment of Endometriosis. 17/6/2006

III. ENDOCRINOLOGÍA Y FERTILIDAD

ALTERACIONES DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL. ESTADOS INTERSEXUALES

Marina Navarro

DEFINICIÓN

El término hermafroditismo proviene del dios griego Hermafrodita, hijo de Hermes y Afrodita, quien se distinguía por reunir en una misma persona rasgos y características de ambos sexos. En la actualidad, este término ha sido sustituido por el de estados intersexuales, que se define como la discordancia entre el cariotipo, la histología gonadal y el fenotipo.

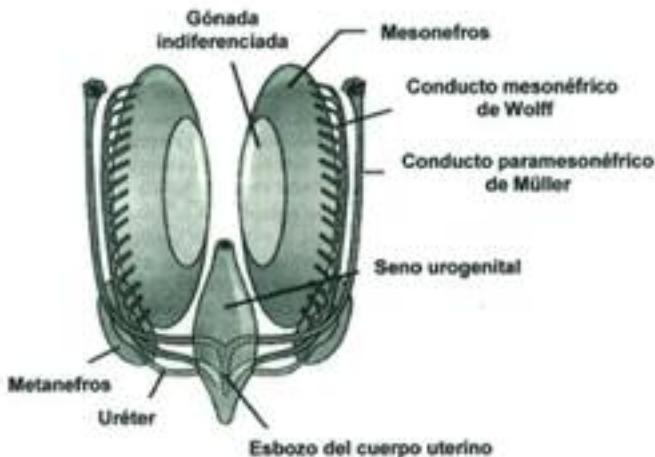
La identidad sexual es el resultado de los siguientes determinantes: sexo genético, sexo gonadal, genitales internos, genitales externos, características sexuales secundarias y el rol asignado por la sociedad en respuesta a todas estas manifestaciones.

FASES DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Durante el periodo prenatal, la diferenciación sexual sigue una secuencia específica de acontecimientos. En primer lugar se establece el sexo genético en función del tipo de espermatozoide que fecunde el óvulo. Bajo el control de éste se diferencian las gónadas, lo que determina el medio hormonal, la diferenciación de los sistemas ductales internos y la formación de los genitales externos. Las influencias inductivas de las hormonas sobre el SNC pueden tener un efecto sobre los patrones de secreción hormonal y sobre la conducta sexual en el adulto.

Diferenciación gonadal

Las gónadas comienzan el desarrollo durante la quinta semana en forma de protuberancias sobre los conductos mesonéfricos. A continuación, se produce la migración de las células germinativas primordiales a estas crestas gonadales. En este momento son órganos indiferenciados y bipotenciales, de forma que poseen tanto zonas corticales como medulares. Para que tenga lugar la diferenciación a testículo y ovario es necesaria la participación de varios genes.

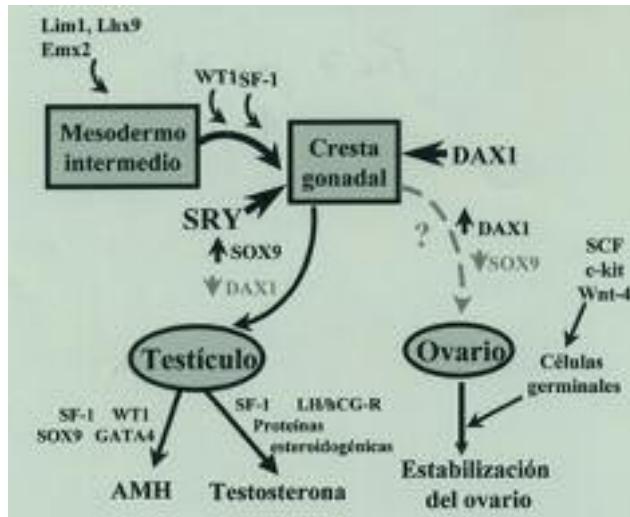


En la semana 6-7 comienza la diferenciación a testículo, siendo necesaria la presencia del gen SRY (sex-determining region Y) localizado en el brazo corto del cromosoma Y. Es capaz de invertir el sexo; se encuentra delecionado en mujeres XY y está presente en los varones XX.

La expresión del SRY sobre la gónada indiferenciada produce la activación de genes específicos del varón (SOX9) para formar los testículos mediante proliferación celular, diferenciación, migración y vascularización.

En tanto que la formación de los testículos es un acontecimiento activo, la determinación del sexo femenino se ha considerado la “vía predeterminada” que tiene lugar en caso de ausencia o defecto del gen SRY.

En un individuo XX, la gónada bipotencial se convierte en ovario dos semanas más tarde que el desarrollo testicular. En la semana 20, el ovario fetal logra una compartimentación madura y los folículos primordiales contienen ovocitos que han iniciado la primera división meiótica. Es necesario un complemento cromosómico completo 46,XX para el desarrollo ovárico normal. El segundo cromosoma X contiene elementos esenciales para el desarrollo y mantenimiento de los ovarios.



DIFERENCIACION DEL SISTEMA DE CONDUCTOS

El desarrollo renal transcurre en tres etapas: pronéfrica, mesonéfrica y metanéfrica. Los conductos mesonéfricos permanecen para desarrollarse hasta formar los genitales internos. Los conductos de Wolff y Müller son primordios aislados que coexisten en el periodo ambisexual (hasta la semana 8). A partir de entonces, un tipo de conducto persiste en tanto que el otro desaparece durante el tercer mes de vida fetal.

Los factores críticos a la hora de determinar cuál de las estructuras se estabiliza o regresa son las secreciones testiculares: testosterona y hormona antimülleriana (AMH).

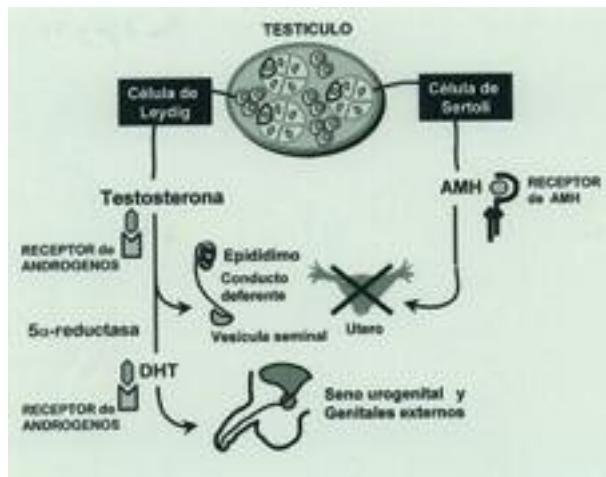
La **AMH** es sintetizada en las células de Sertoli y es la responsable de la regresión homolateral de los conductos de Müller, que transcurre en sentido craneocaudal y concluye en la octava semana. En ausencia de AMH, se desarrollarán las trompas, el útero y la porción superior de la vagina a partir de dichos conductos.

Este desarrollo requiere la aparición previa de los conductos mesonéfricos; por esto, las anomalías del sistema renal se asocian a anomalías del desarrollo de los genitales internos femeninos.

La AMH secretada por las células de Sertoli es detectable en el varón desde la lactancia a la edad adulta. En la mujer la AMH secretada por las células de la granulosa no puede medirse hasta después de la pubertad. Por esto, la AMH sérica es un marcador sensible de la presencia de tejido testicular en las anomalías intersexuales.

La **testosterona** secretada por las células de Leydig estimula el desarrollo de los conductos de Wolff para dar lugar al epidídimo, el vaso deferente y las vesículas seminales.

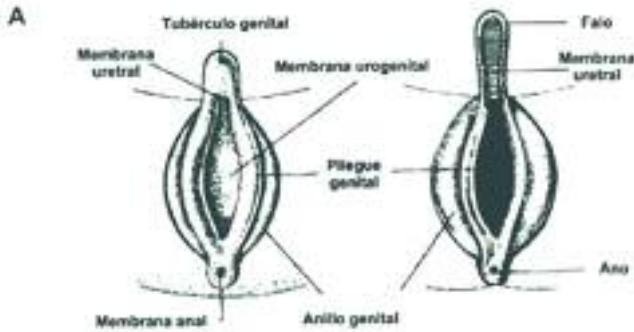
Los conductos de Wolff no forman dihidrotestosterona (DHT), por lo que para el desarrollo normal es necesaria una concentración elevada de testosterona directa. El desarrollo de estos conductos no puede estimularse en mujeres expuestas a andrógenos suprarrenales o exógenos.



En conclusión, los genitales internos poseen una tendencia intrínseca a la feminización. En ausencia de cromosoma Y y de testículo, la falta de AMH permite que se mantenga el sistema de Müller y en ausencia de testosterona el sistema de Wolff experimenta regresión. En presencia de ovario o ausencia de gónada tiene lugar el desarrollo del sistema mülleriano.

Diferenciación de los genitales externos

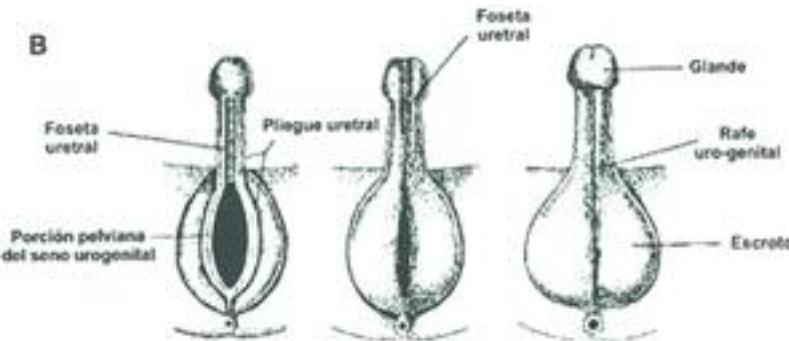
En el estado bipotencial los genitales externos consisten en un tubérculo genital, un seno urogenital y dos prominencias labioescrotales laterales. Son primordios neutros capaces de convertirse en estructuras masculinas o femeninas dependiendo de las señales hormonales.



Bajo la **influencia activa de los andrógenos**, el tubérculo forma el pene, los pliegues labioescrotales se fusionan para formar el escroto y los pliegues del seno urogenital forman la uretra peneana.

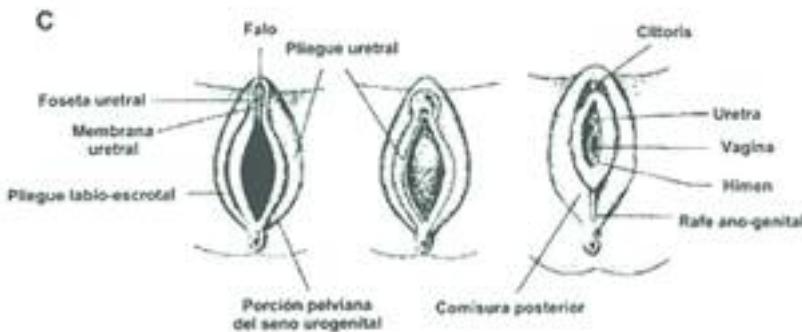
Para lograr estos cambios las células de Leydig efectoras de los genitales externos deben convertir la testosterona en DHT por medio de la 5 reductasa.

En el varón, la DHT media los siguientes efectos: recesión de la línea capilar temporal, crecimiento del vello facial y corporal, acné y desarrollo de los genitales externos y la próstata.



En **ausencia de efectos androgénico**, los pliegues del seno urogenital permanecen abiertos formando los labios menores, los pliegues labioescrotales forman los labios mayores, el tubérculo genital el clítoris y el seno urogenital se convierte en vagina y uretra. Así la porción inferior de la vagina se forma como parte de los genitales externos.

En las mujeres, la exposición a andrógenos en momentos cruciales provoca grados distintos de masculinización. La exposición en la semana 9-14 supone ambigüedad externa variable (hipertrofia de clítoris, hipospadias, escrotalización de labios no fusionados).



Diferenciación del SNC (Identidad sexual)

Los andrógenos presentes en una concentración suficiente durante la fase crucial adecuada del desarrollo del SNC, lo programan para que induzca patrones de conducta sexual masculina. Por este motivo se ha cuestionado el concepto de neutralidad sexual en el nacimiento y la conveniencia de la cirugía de feminización para los genitales ambiguos.

CLASIFICACIÓN DE LOS ESTADOS INTERSEXUALES.

La clasificación de la intersexualidad se realiza en función de la morfología de las gónadas. El hermafrodita verdadero posee tanto tejido ovárico como testicular. El pseudo hermafrodita masculino tiene testículos, pero los genitales externos, y a veces los internos, adoptan características fenotípicas femeninas. El pseudo hermafrodita femenino tiene ovarios, pero el desarrollo genital presenta características masculinas.

TABLA I
Clasificación estados intersexuales (según la gónada)

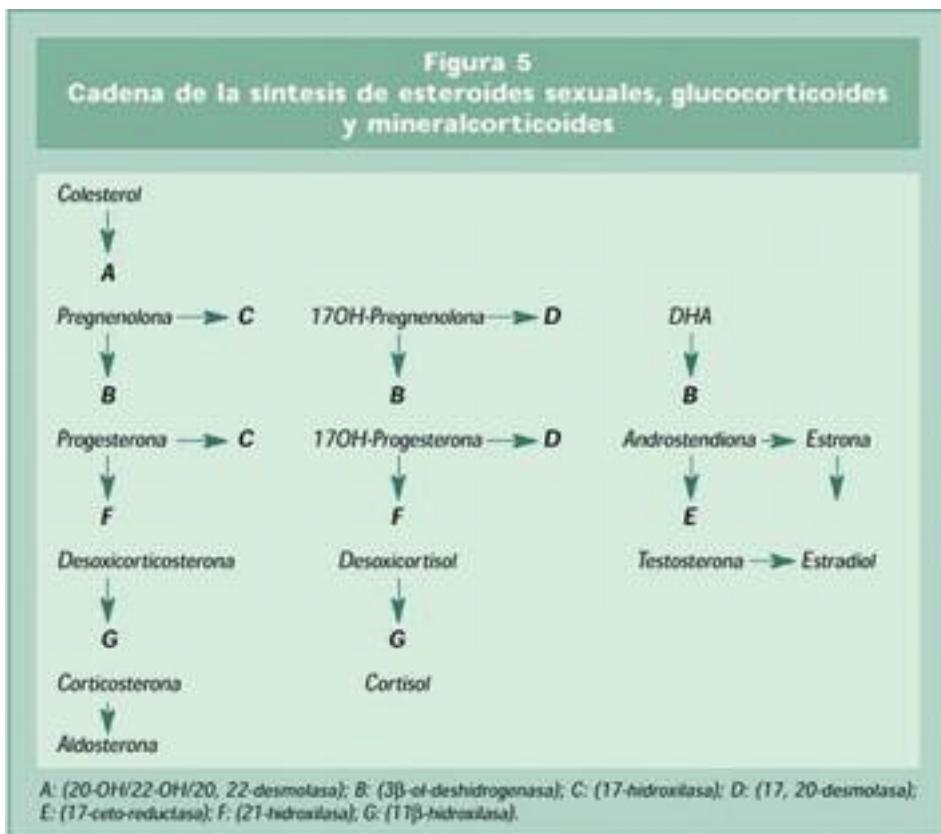
Ausencia de gónada	Anorquía Congénita
Gónada disgenética	<p>Síndrome de Turner</p> <p>Disgenesia Gonadal Pura</p> <p>Disgenesia Gonadal Mixta</p>
Doble gónada	Hermafroditismo Verdadero
Gónada normal femenina	<p>Pseudohermafroditismo Femenino:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sin hiperplasia adrenal: <p>Masculinización por hormonas exógenas en la gestación</p> <p>Masculinización por tumores virilizantes en la gestación</p> <p>Masculinización de causa desconocida</p> - Con hiperplasia adrenal: <p>Por déficit de 21-hidroxilasa</p> <p>Por déficit de 11β-hidroxilasa</p> <p>Por déficit de 3β-ol-deshidrogenasa</p>
Gónada normal masculina	<p>Pseudohermafroditismo Masculino:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anomalías gonadotróficas: <p>Por déficit de LH</p> <p>Por secreción de LH estructuralmente anómala</p> <p>Por receptor de LH anómalo</p> - Déficits enzimáticos: <p>De 20-OH / 22-OH / 20,22 desmolasa</p> <p>De 3β-ol-deshidrogenasa</p> <p>De 17-hidroxilasa</p> <p>De 17, 20-desmolasa</p> <p>De 17-ceto-reductasa</p> - Anomalías en la célula diana androgénica: <p>Déficit de 5α-reductasa</p> <p>Síndrome de Insensibilidad a los andrógenos</p> - Déficit aislado de M.I.F.
Otros trastornos del cariotipo	<p>Síndrome de adición de cromosoma/s X</p> <p>Síndrome de adición de cromosoma/s Y</p> <p>Síndrome de Klinefelter</p>

TRASTORNOS DE LA ENDOCRINOLOGÍA FETAL

Hiperplasia suprarrenal congénita (Síndrome adrenogenital)

Este trastorno autónomo recesivo es el resultado de la deficiencia de una de las múltiples enzimas necesarias para la síntesis del cortisol suprarrenal. El cuadro clínico se caracteriza por la producción insuficiente de cortisol/aldosterona y por la acumulación de sus precursores, con una derivación a las vías de biosíntesis que producen andrógenos.

En las mujeres de carácteriza por la presencia de genitales externos masculinizados y se diagnostica mediante la demostración de una producción de andrógenos excesiva por la corteza suprarrenal debido a un tumor o hiperplasia.



Dependiendo del momento de inicio y de la duración de la exposición, el exceso de andrógenos se manifiesta con grados variables de masculinización de los genitales externos (hipertrofia del clítoris, fusión de los pliegues labioescrotales y alteraciones anatómicas de la uretra y vagina).

Como no existe secreción anómala de AMH, las trompas, el útero y la porción superior de la vagina se desarrollan con normalidad. Además, los genitales internos están comple-

tamente formados en la décima semana, en tanto que la corteza suprarrenal no alcanza un nivel de función significativo hasta la décima y la duodécima semana.

Sin tratamiento, estas mujeres manifiestan signos de virilización progresiva en el periodo postnatal. El vello púbico aparece entre los 2 y los 4 años de edad, seguido del vello axilar y a continuación del vello corporal y barba. La edad ósea es avanzada a los 2 años y debido al cierre epifisario precoz, la talla en la infancia se logra a expensas de una talla baja en la edad adulta. El proceso continúa con el desarrollo de hábito masculino, acné, voz grave y amenorrea primaria con esterilidad.

Además de los cambios sexuales, puede haber trastornos metabólicos como pérdida de sal, hipertensión o raramente hipoglucemias.

El **déficit de 21-hidroxilasa** es la forma más frecuente de HSC (95% de los casos), la causa más frecuente de ambigüedad sexual y de muerte neonatal.

El gen que codifica la 21-hidroxilasa, CYP21, se localiza en el cromosoma 6 y se hereda como rasgo autónomo recesivo. El 2-3% de la población es portadora de la mutación clásica CYP21 y el 2% portadora de la mutación no clásica.

El diagnóstico prenatal del déficit de 21-hidroxilasa mediante biopsia de vellosidades coriônicas y uso de sondas de ADN ofrece la opción de abortar o de iniciar el tratamiento en el interior del útero. Consiste en la administración desde la semana cuarta o quinta de 3 dosis diarias de dexametasona (total no superior a 1,5 mg/día).

Dado que sólo 1 de cada 4 hermanos se encuentra en situación de riesgo y que la mitad serán varones, sólo 1 de cada 8 fetos requiere tratamiento adecuado cuando se sabe que ambos padres son portadores. Merecerá la pena la identificación del sexo fetal.

Durante años se ha recomendado la cirugía precoz de las anomalías anatómicas, pero actualmente está cuestionada por dos observaciones: la identificación sexual está influída por la programación hormonal intrafetal y muchos niños con cirugía feminizante sufren trastornos de identidad sexual.

Insensibilidad completa a los andrógenos (Síndrome de MORRIS)

El fenotipo de este trastorno es femenino a pesar de la existencia de un cariotipo 46, XY.

Existe una insensibilidad congénita a los andrógenos, transmitida por un gen recesivo ligado al cromosoma X materno.

No se produce la inducción androgénica de los conductos de Wolff pero sí hay actividad de la HAM, por lo que no se desarrollan los conductos de Müller.

La vagina es corta y ciega, no existen útero ni trompas. El desarrollo mamario está aumentado debido a la ausencia total de influencia androgénica. Hay ausencia de vello púbico y axilar.

Los testículos presentan un desarrollo normal pero una posición anómala. Pueden estar presentes en los conductos inguinales. La aparición de tumores gonadales es relativamente

tardía (rara vez antes de los 25 años) y la incidencia global es menor (5-10%). Debe realizarse la gonadectomía hacia los 16-18 años, para permitir los cambios hormonales endógenos y una transición durante la pubertad sin problemas.

La ausencia de útero en una mujer de aspecto normal se observa sólo en dos trastornos: Síndrome de Morris y Síndrome de Rokitansky. En el segundo hay presencia de vello púbico y axilar y el cariotipo es 46,XX normal.

TRASTORNOS DEL DESARROLLO GONADAL

Síndrome de Turner (XO)

Disgenesia gonadal con cintillas gonadales rudimentarias debidas a una anomalía o a la ausencia de uno de los cromosomas X en todas las líneas celulares. La causa más frecuente es la falta de disyunción durante la meiosis.

Aproximadamente, el 60% presentan una pérdida total del cromosoma X; el resto tiene una anomalía estructural en uno de los cromosomas o un mosaicismo con un cromosoma X anormal.

El 99% de los embriones XO acaban en aborto. El 1% restante es la incidencia del síndrome de Turner (1/2.500-5.000 RNV).

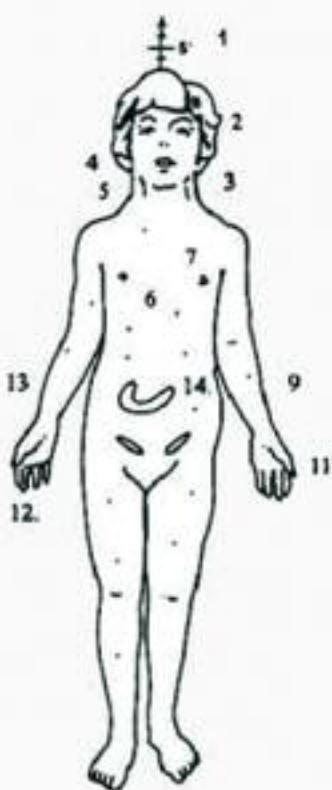
Son mujeres (desde el punto de vista fenotípico) con talla baja, infantilismo sexual y gónadas acintadas.

Otros problemas congénitos son: cuello alado, paladar ojival, cúbito valgo, tórax en escudo con pezones muy separados, implantación baja del cabello, cuarto metacarpiano corto, piernas cortas y anomalías renales. Son frecuentes los trastornos autoinmunitarios y el 20% presentan anomalías cardiovasculares (coartación de la aorta, aneurisma aórtico...).

En un 10-20% se ha descrito pubertad espontánea y en un 2-5% menstruación espontánea y embarazo. Probablemente esto sea debido a un complemento en mosaico no detectado, como una línea 46,XX además de la línea 45,X. En estos casos el hijo tiene un 30% de probabilidades de presentar anomalías congénitas, entre ellas Síndrome de Down, espina bífida y cardiopatía congénita.

En la disgenesia gonadal se observa una gran variedad de patrones en mosaico (múltiples líneas celulares de variable composición cromosómica sexual). El cariotipo 45,X derivado del cultivo de leucocitos no garantiza que inexistencia de un mosaico con una línea gonadal que contenga XY. El 5% de las mujeres con Síndrome de Turner tiene material de cromosoma Y.

La presencia de un cromosoma Y exige la extirpación de las zonas gonadales porque la presencia de algún componente medular (testicular) en la gónada es un factor que predispone a la formación de tumores y a la virilización. Estarían indicadas las sondas de ADN específicas de dicho cromosoma cuando se produce virilización o en los casos en los que se identifique el cariotipo un fragmento cromosómico de origen incierto.



1. Baja estatura (100%)
2. Malformaciones craneales
Micrognatia (60%)
Paladar ojival (38%)
3. Cuello corto (40%)
Hipoplasia de las vértebras cervicales
4. Orejas de baja implantación y rotadas
5. Cuello alado (25%)
Baja implantación del cabello (42%)
6. Múltiples nevus (26%)
7. Mamitas hipopásticas o invertidas
8. Acortamiento del cuarto metacarpiano (37%)
9. curvitas valgus (47%)
10. Obstrucciones linfáticas:
edemas congénitos
11. Edema en manos y pies (22 %)
12. Uñas hipercoevexas y frágiles (13%)
13. Alteraciones renales (40%)
14. Gónadas en cintillas (96%)

Síndrome de Swyer (XY)

Los sujetos afectados tienen un cariotipo XY, pero genitales internos y externos femeninos normales (infantiles). Existen bandas fibrosas en lugar de gónadas, por lo que existe amenorrea primaria y ausencia del desarrollo sexual al llegar a la pubertad. El aumento de tamaño mínimo de las mamas deriva de la aromatización periférica de andrógenos.

Tienen concentraciones elevadas de gonadotropinas, concentraciones femeninas normales de andrógenos y concentraciones bajas de estrógenos.

La función menstrual denota el desarrollo de un tumor en la gónada acintada. Estas cintas a menudo contienen estroma ovárico sin folículos. Presentan una alta incidencia de tumores (20-30%). El más frecuente es el gonadoblastoma (a menudo bilateral), pero también se ven disgerminomas e incluso carcinomas embrionarios. La transformación tumoral de la cresta gonadal se puede producir a cualquier edad y se deben extirpar las gónadas rudimentarias en cuanto se establezca el diagnóstico.

La etiología de la disgenesia gonadal XY reside en una delección del brazo corto del cromosoma Y que afecta al gen SRY, una mutación en otros genes que provoca la inhibición de la función del gen SRY o mutaciones del gen SRY.

El tratamiento secuencial con estrógenos y progesterona apoya el desarrollo de las características sexuales secundarias.

TRATAMIENTO

Tratamiento hormonal de las pacientes sin ovarios

Será necesario a partir de la pubertad. Los estrógenos inician y mantienen la maduración y la función de las características sexuales secundarias, y promueven la consecución del potencial de talla completo. El incremento de masa ósea en la adolescencia es un determinante muy importante del riesgo posterior de osteoporosis. Si hay útero se asociará un gestágeno de manera secuencial.

En las pacientes con talla baja síndrome de Turner el tratamiento con estrógenos no se iniciará hasta alcanzar la edad ósea de 12 años, con el fin de evitar el cierre epifisario.

Es importante asesorar sobre anticoncepción, especialmente en los mosaicismos, a pesar de que la mayoría de estas mujeres requiere donación de ovocitos.

Estimulación del crecimiento

La talla baja afecta a casi todas las pacientes 45, X. Actualmente se acepta un tratamiento con hormona del crecimiento. Para obtener una respuesta óptima es necesario iniciar pronto el tratamiento, en torno a los 6-7 años.

Posibilidad de embarazo

Las técnicas de reproducción asistida con ovocitos de donante ofrece excelentes resultados en las pacientes con gónadas acintadas. Algunas pacientes pueden tener folículos en los ovarios y es posible que en el futuro se puedan utilizar las técnicas de criopreservación.

En las variantes de disgenesia gonadal que menstrúan hay una incidencia del 30% de anomalías congénitas en los hijos (S. Down, espina bífida...). Además se pueden producir durante la gestación episodios aórticos mortales en un 2% (aneurisma, disección o rotura) por lo que se recomienda realizar un estudio ecocardiográfico previo.

Extirpación quirúrgica del tejido gonadal

El tejido gonadal con cualquier componente del cromosoma Y en sujetos con fenotipo femenino requiere la extirpación precoz tan pronto como se realice el diagnóstico, con la finalidad de evitar el riesgo de tumores gonadales malignos.

En el caso de la Insensibilidad completa a los andrógenos, la cirugía se retrasa hasta después de la pubertad.

Deben conservarse el útero y las trompas de Falopio para permitir un embarazo con ovocitos de donante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. 7^a edición. Leon Speroff.
2. Documento de consenso Sego 2001. Estados intersexuales.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA AMENORREA

Jone Paredes Goenaga

DEFINICIÓN

La amenorrea puede ser una condición transitoria, intermitente o permanente, consecuencia de disfunciones del hipotálamo, hipófisis, ovario, útero o vagina. Se debe evaluar a cualquier paciente que cumpla los siguientes criterios:

- Ausencia de reglas a los 14 años con falta de crecimiento y desarrollo de características sexuales secundarias.
- Ausencia de reglas a los 16 años con crecimiento y desarrollo normales.
- Ausencia de reglas de 3 ciclos o 6 meses de duración, en una mujer que ha menstruado previamente (en ausencia de embarazo o menopausia).

Clásicamente se definen las amenorreas en primarias, en caso de no menstruaciones previas, y secundarias, si la mujer a menstruado previamente.

La aplicación estricta de estos supuestos puede llevar a errores diagnósticos. Por ejemplo, en el caso de una niña con fenotipo claro de Turner no debe esperarse hasta los 14 años. En el caso de las mujeres que han reglado previamente síntomas como la galactorrea y la aparición de hirsutismo, requieren su estudio inmediato a pesar de que la amenorrea sea de corta duración.

Regulación del ciclo menstrual

Para el correcto diagnóstico y tratamiento de las anomalías del ciclo menstrual es útil el conocimiento de la regulación del mismo. El ciclo menstrual normal requiere una interacción hormonal entre hipotálamo, hipófisis y ovarios, así como una organogénesis normal del

tracto genital femenino. A continuación se explicarán los eventos más importantes de la interacción hormonal entre gónadas y SNC (figura 1). Para ello se dividirá el ciclo en tres fases: fase folicular, ovulación y fase lútea.

Fase folicular

Se desconoce el mecanismo que define cuántos folículos primordiales deben crecer y el momento del inicio de este crecimiento. Investigaciones realizadas sobre ratonas manipuladas para crear un estado de ausencia de gonadotropinas y sobre fetos anencéfalos sugieren que el inicio de este crecimiento es independiente del estímulo de las hormonas gonadotropas. Los folículos primordiales están constantemente disponibles. La elevación de la FSH que se produce hacia el final del ciclo (consecuencia del descenso de la esteroidogénesis de la inhibina A en la fase lútea) deriva en el reclutamiento de los folículos en crecimiento en este momento, impidiendo su atresia o apoptosis.

La FSH estimula la esteroidogénesis por parte de las células de la granulosa del folículo preantral, principalmente de estrógenos, debido a la aromatización de andrógenos por parte de las células de la granulosa. Además, estimula la proliferación de estas células y la transcripción de receptores FSH en ellas. A ello se suma la retroalimentación positiva que ejercen los estrógenos en la secreción de la FSH. La aromatización es un proceso fundamental ya que supone una fuente de estrógenos necesaria para el desarrollo folicular y disminuye la cantidad de andrógenos. Los andrógenos en altas dosis convierten el folículo en androgénico y finalmente atrésico.

En el desarrollo folicular es de gran importancia el sistema dos células-dos gonadotropinas. Hacia la mitad del ciclo folicular se da la aparición de la LH. Las células de la teca, derivadas del estroma ovárico, tiene receptores para la LH y ésta estimula la síntesis androgénica. Estos andrógenos son transportados a las células de la granulosa, donde por efecto de la FSH se procede a su aromatización. La LH, por tanto, es importante en la esteroidogénesis del folículo antral, a la vez que induce la atresia de los folículos menos desarrollados.

Son numerosos los factores implicados en el desarrollo del folículo dominante. Además de el efecto de la LH, las concentraciones crecientes de los estrógenos inducen la inhibición de la secreción de FSH mediante la inhibina B. Los folículos más desarrollados, a pesar de esta disminución, siguen recibiendo su estímulo debido a la gran cantidad de receptores de sus células.

A medida que se acerca la ovulación las células de la granulosa desarrollan receptores para la LH y por el estímulo de ésta se inicia la producción de progesterona. La progesterona incrementa el efecto del pico de estrógenos sobre la hipófisis facilitando la aparición del pico de LH y es significativamente responsable del pico FSH.

Se cree que el incremento de andrógenos derivados de la teca de los folículos que han fracasado puede servir para aumentar la actividad sexual en el momento en que la probabilidad de gestación es más alta.

Ovulación

El pico de LH, consecuencia del pico previo de estradiol, estimula la continuación de la meiosis del ovocito, incrementa la luteinización de las células de la granulosa (fundamental para la fase lútea) y estimula la síntesis de prostaglandinas. La progesterona, las prostaglandinas y la FSH estimulan la lisis de las uniones del ovocito al folículo y su liberación.

Fase lútea

Para una correcta fase lútea son necesarios un correcto desarrollo folicular preovulatorio y una adecuada vascularización. El incremento de la angiogénesis provoca que el cuerpo lúteo posea uno de los máximos flujos sanguíneos por unidad de masa en todo el organismo.

La secreción de progesterona y estradiol es episódica durante la fase lútea, debido a que están correlacionadas con la secreción pulsátil de LH. Debido a este, pueden observarse concentraciones relativamente bajas de progesterona en el curso de fases lúteas normales.

La expresión de la inhibina pasa a estar en manos de la LH. Ésta estimula la génesis de la inhibina A, la cual impide el reclutamiento de nuevos folículos.

La fase lútea dura 14 días aproximadamente. Es bien sabido que la variabilidad en cuanto a duración del ciclo celular en mujeres depende principalmente del número variable de días necesarios para la maduración folicular. No se conoce el mecanismo por el cual se da la lisis del cuerpo lúteo. La disminución de su actividad provoca el descenso de progesterona, estradiol e inhibina A, tras lo cual los niveles de FSH superan a los de la LH y se inicia un nuevo reclutamiento folicular. En caso de gestación, la producción de hCG mantiene activo el cuerpo lúteo hasta que en la semana 9-10 se establezca la correcta esteroidogénesis de la placenta.

Para que se dé la menstruación, además de un correcto funcionamiento del ciclo ovárico, es necesaria la integridad del tracto genital. Las hormonas circulantes estimulan la proliferación endometrial y su conversión a endometrio secretor. El descenso de estrógenos y progesterona conlleva la descamación endometrial. Para que se dé la salida de flujo menstrual es necesaria la permeabilidad vaginal.

Por último, todo este complejo ciclo puede verse influido por factores externos, dada la relación con el SNC. Situaciones de estrés, ejercicio o ingesta alimentaria deficiente pueden alterar el ciclo menstrual.

AMENORREA PRIMARIA

Etiología

La amenorrea primaria es habitualmente el resultado de una anomalía genética y/o anatómica. Las causas más frecuentes son:

- Disgenesia gonadal causada por anomalías cromosómicas: 50%.
- Hipogonadismo hipotalámico: 20%.
- Agenesia mülleriana, 15%; septo transverso vaginal, himen imperforado, 5%.

- Otros: insensibilidad a andrógenos, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de ovario poliquístico.

Alteraciones hipotalámicas e hipofisarias: hipogonadismo hipogonadotropo

1. *Amenorrea funcional hipotalámica.* Por definición se descarta causa orgánica alguna. Se caracteriza por secreción anómala de GnRH. El nivel de LH puede ser bajo/normal, pero pierde su carácter pulsátil. FSH puede ser normal. No se da desarrollo folicular, por lo que el estradiol está disminuido. Puede estar causado por múltiples causas entre las que cabe destacar la anorexia nerviosa, el estrés y el ejercicio.
2. *Déficit congénito de GnRH.* Si el hipogonadismo hipogonadotropo está asociado a anosmia se le denomina síndrome de Kallman. Puede ser de herencia AD, AR o ligado a X, aunque en dos tercios de los casos son esporádicos.
3. *Retraso constitucional de la pubertad.* Se da un desarrollo puberal normal más tarde de lo habitual.
4. *Hiperprolactinemia.* Es una causa rara de amenorrea primaria. Se asocia con galactorrea. Puede estar causada por adenomas hipofisarios secretores de prolactina o por tumores craneales que compriman el tallo hipotálamo-hipofisario que, por compresión, eliminan la inhibición sobre la producción de prolactina.
5. *Otros.* Tumores infiltrantes como craneofaringioma, germinoma e histiocitosis de las células de Langerhans pueden destruir el hipotálamo y/o hipófisis. Se debe realizar una RMN craneal en caso de hipogonadismo hipogonadotropo que se acompaña de alteraciones visuales, cefalea u otras alteraciones derivadas de la pérdida de hormonas hipofisarias. Enfermedades de depósito como la hemacromatosis pueden producir amenorrea por acúmulo a nivel hipotálamo-hipofisario.

Causa ovárica

1. *Disgenesia gonadal.* Es la causa más común de amenorrea primaria. Se debe a la pérdida precoz de reserva ovárica (analíticamente manifiesta por una elevación de la FSH) y en la mayoría de los casos se debe a una dotación cromosómica 45, XO. Las niñas con síndrome de Turner tienen bandas fibrosas en lugar de gónadas. El resto del tracto genital se desarrolla con normalidad hasta la pubertad, en la que no se da la maduración debido a la carencia de estímulo hormonal. Estas niñas deben ser tratadas con hormona de crecimiento y posteriormente con estrógenos y progesterona para un desarrollo de características sexuales secundarias.
2. *SOP.* Generalmente se representa tras la menarquia.
3. *Otros:* ooforitis autóinmune, RT y QT.

Alteraciones anatómicas de útero y vagina

El dolor pélvico cíclico mensual es la sintomatología más frecuente en estas niñas. Puede

deberse a himen imperforado, septo vaginal transverso o agenesia vaginal, acompañada generalmente de agenesia uterina (o agenesia mülleriana o síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser).

Alteraciones de receptores y déficits enzimáticos

La embriogénesis masculina es un proceso activo que precisa diversos genes y hormonas. Si estos no están presentes, se produce la organogénesis femenina. Básicamente, los elementos implicados son: gen SRY (determina diferenciación de gónada a testículo), testosterona y hormona antimülleriana (AMH) (estimula el desarrollo del conducto de Wolf y la regresión del Müller) y la reducción de la testosterona en los tejidos periféricos (implicada en el desarrollo de los genitales externos masculinos).

1. *Insensibilidad completa a andrógenos* o síndrome de Morris, consiste en la ausencia de respuesta a testosterona en embriones 46XY, por lo que se da la regresión conducto de Wolf y del Müller (por efecto de hormona antimülleriana) y los genitales externos son femeninos, con una vagina corta, vello escaso y desarrollo mamario normal.
2. *Déficit de 5-α-reductasa*. El cariotipo es 46XY. No se produce la masculinización de los genitales externos, pero en la pubertad se produce virilización debido al efecto de la testosterona: distribución masculina de músculo y vello, cambio de voz.
3. *Déficit de 17-α-hidroxilasa*. Por el déficit de síntesis de cortisol se da una elevación de ACTH que estimula el resto de los estratos de la glándula suprarrenal (HSC). Esto produce virilización en fetos 46 XX.
4. *Síndrome de desaparición testicular*. El fenotipo puede ser variable dependiendo el momento del desarrollo en el que se da la pérdida testicular. Es muy importante extirpar el remanente testicular por el elevado riesgo de malignización (30%).
5. *Ausencia de factor determinante testicular*, también denominado síndrome de Ullrich-Turner. Aunque la dotación cromosómica sea de 46XY, la falta del gen SRY desencadena que el desarrollo genital interno y externo sea femenino, que se asocia a un fallo gonadal primario.

DIAGNÓSTICO

La amenorrea primaria se evalúa de forma eficiente teniendo en cuenta tres elementos: desarrollo mamario (indica presencia de estrógenos), nivel de FSH y ausencia/presencia de útero.

Historia clínica

A continuación se exponen los eventos a investigar:

- Historia familiar: retraso puberal u otras enfermedades relacionadas con el desarrollo.
- Patología neonatal e infantil.

- Desarrollo de hitos puberales: vello, glándulas apocrinas, desarrollo mamario...
- Estrés, trastornos alimentarios (bajo aporte calórico, ingesta restringida de grasas), deporte.
- Consumo de drogas. Fármacos.
- Virilización.
- Galactorrea.
- Cefalea, alteraciones visuales.
- Evidencia de otras endocrinopatías: fatiga, poliuria, polidipsia...

Exploración

Se debe evaluar el desarrollo puberal de las características sexuales secundarias, según tablas diseñadas, como las de Tanner (tabla 1 y anexo 1) y valorar el peso y la talla. La exploración de los genitales externos e internos indicará el grado de virilización y la integridad del tracto genital.

Estadio	Mama	Vello público
Estadio 1 (prepuberal)	Sólo elevación papilar	Ausencia
Estadio 2	Elevación mamaria y papilar en forma de pequeño montículo, diámetro de areola aumentado. Mediana de edad: 9,8 años	Vello ralo, largo y pigmentado, sobre todo a lo largo de labios mayores. Mediana de edad: 10,5
Estadio 3	Agrandamiento adicional sin separación de mama y areola. Mediana de edad: 11,2 años	Vello oscuro, grueso, rizado que se extiende por el monte de Venus. Mediana de edad: 11,4
Estadio 4	Montículo secundario de la areola y la papila por encima de la mama. Mediana de edad: 12,4	Vello de tipo adulto, abundante, pero limitado al monte de Venus. Mediana de edad: 12,0
Estadio 5	Retracción de la areola al contorno de la mama. Mediana de edad: 14,6	Despliegue de tipo adulto en cantidad y distribución. Mediana de edad: 13,7

Pruebas complementarias

Dependiendo de la presencia/ausencia de estructuras müllerianas se adoptarán diferentes medidas diagnósticas. En caso de sospecha de ausencia, ésta será confirmada mediante técnicas de imagen. El diagnóstico diferencial se realizará entre la insensibilidad a andrógenos (Morris) y la agenesia mülleriana (Rokitnasky), dependiendo del nivel de testosterona: en el primero estará elevado hasta niveles normales en hombres, mientras que en el segundo, la testosterona estará en niveles femeninos. El déficit de 5- α -reductasa se diferencia en que en la pubertad se desarrollaran características sexuales secundarias masculinas.

En el caso de que el útero esté presente, se debe valorar la FSH.

- Si está elevada, sugiere un fallo ovárico, por lo que se realizará un cariotipo.
- Si es normal o está disminuida, se debe pensar en un fallo de eje hipotálamo-hipofisario. Se completará el estudio con el análisis de TSH y prolactina y se realizarán pruebas de imagen craneales para descartar patología orgánica.
- En caso de existan signos de hiperandrogenismo, se deben solicitar testosterona y DHEA-S para descartar tumores secretores de andrógenos.
- La existencia de hipertensión sugiere un déficit de 17- α -hidroxilasa, por lo que se deberán solicitar los niveles de progesterona, 17-OH-hidroxiprogesterona y desoxicorticosterona.

AMENORREA SECUNDARIA

Etiología

La causa más frecuente de amenorrea secundaria es el embarazo. Por tanto, la primera prueba a realizar es la determinación cualitativa de hCG en orina, tanto si la paciente refiere posibilidad de embarazo como si no. Una vez descartada la gestación, se procederá a realizar el diagnóstico etiológico de la amenorrea. Las causas de amenorrea secundaria más frecuentes son las siguientes:

- Patología ovárica: 40%
- Disfunción hipotalámica: 35%
- Alteración hipofisaria: 19%
- Patología uterina: 5%

Algunas de las causas de amenorrea primaria pueden presentar como amenorrea secundaria y no se explicarán en este apartado, ya que han sido expuestas anteriormente.

Disfunción hipotalámica

1. Amenorrea hipotalámica funcional.
2. Déficit congénito de GnRH.
3. Lesiones infiltrantes.

Enfermedad hipofisaria

1. *Hiperprolactinemia.* El 20% de las amenorreas secundarias están causadas por un adenoma hipofisario secretor de prolactina. La hiperprolactinemia suele relacionarse clínicamente con galactorrea de más de un conducto galactóforo y puede ser uni o bilateral.

Los niveles de prolactina se consideran elevados a partir de 20 ng/mL. El nivel de prolactina puede verse alterado por estrés y falta de descanso, por lo que su medición debe realizarse en reposo y en caso de cifras elevadas discretamente debe considerarse la repetición del análisis.

La secreción de la prolactina está inhibida por dopamina hipotalámica. Por tanto, los fármacos antipsicóticos (antidopaminérgicos) pueden detener esta inhibición y provocar hiperprolactinemia. Una vez descartada una causa farmacológica debe considerarse la existencia de un tumor hipofisario, por lo que está indicada la realización de una RMN de la silla turca.

2. *Síndrome de la silla turca vacía.* Puede ser primaria, por defecto del diafragma selar que provoca una destrucción de las estructuras por paso de líquido cefalorraquídeo, o secundaria, tras cirugía o RT o QT.
3. *Hipotiroidismo.* El hipotiroidismo primario puede ser causa de amenorrea por el aumento de prolactina secundaria a la elevación de TSH.
4. *Otras causas* que lesionen el sistema hipotálamo-hipofisario dan lugar a amenorrea secundaria hipogonadotropa. Entre ellos está el síndrome de Seehan, isquemia hipofisaria debida a la hipovolemia sistémica consecuencia de una hemorragia puerperal.

Patología ovárica

La causa más común de amenorrea secundaria de causa ovárica son los hiperandrogenismos. La elevación de andrógenos produce anovulación y atrofia endometrial.

1. *Síndrome de ovario poliquístico (SOP).* Es la causa del 20% de las amenorreas secundarias. El exceso de andrógenos procede principalmente de los ovarios, pero las glándulas suprarrenales pueden contribuir en su producción. El SOP se diagnostica en presencia de hiperandrogenismo (acné, hirsutismo, elevación de andrógenos), oligo/amenorrea y diagnóstico ecográfico de ovarios poliquísticos. Generalmente su instauración es peripuberal. En el caso de que una mujer desarrolle signos de hiperandrogenismo más allá de la pubertad deben considerarse otros diagnósticos.
2. *Fallo ovárico precoz (FOP).* Se considera FOP o menopausia precoz aquella que acontece antes de los 40 años de edad. El hipoestrogenismo provoca atrofia endometrial, cese de menstruación y pérdida de masa ósea entre otros. El descenso de estrógenos e inhibida A y B hacen que la FSH esté elevada.

La etiología puede ser idiopática, autoinmune, secundaria a RT y/o QT (ciclofosfamida) o anomalías cariotípicas como premutación para X-frágil o mosaicismo de síndrome de Turner. En las mujeres menores de 30 años con FOP deben ser sometidas a un estudio del cariotipo. En caso de presencia de cromatina de cromosoma Y es necesaria la extirpación del tejido gonadal por el riesgo de malignización.

Alteraciones uterinas

El síndrome de Asherman es la única causa de amenorrea secundaria de origen uterino.

Diagnóstico

Descartar gestación

Historia clínica

La historia clínica puede ser muy útil para saber la causa de la amenorrea. Se deben investigar la aparición de los síntomas que se mencionan a continuación.

- Causas de amenorrea hipotalámica funcional: se debe preguntar sobre estrés, pérdida de peso o ejercicio físico.
- Causas de hiperolactinemia iatrogénica: es importante investigar la medicación habitual de la paciente (antipsicóticos, antieméticos...)
- Aparición de galactorrea.
- Síntomas sugestivos de masa craneal: cefalea, alteraciones visuales, fatiga.
- Síntomas de hipoestrogenismo: sofocos, dificultad para el descanso nocturno, sequedad vaginal, disminución de la libido.
- Síntomas sugestivos de hiperandrogenismo: hirsutismo, cambios en la voz, acné, su momento de aparición y velocidad de instauración
- Historia obstétrica: hemorragia puerperal, legrados.

Examen físico

- Altura y peso, IMC. Un IMC superior a 30 sugiere SOP. Si es menor de 18,5 puede indicar amenorrea hipotalámica funcional.
- Signos de deficiencia estrogénica: piel, mamas, genitales atróficos.
- Galactorrea.
- Signos de hiperandrogenismo.

Analítica y pruebas complementarias

Básicamente se deben solicitar la TSH, FSH y prolactina. Si hay sospecha de hiperandrogenismo se solicitarán, a su vez, la testosterona y la DHEA-S. Las evaluaciones posteriores vienen establecidas por los resultados.

- Elevación de prolactina. Se deben descartar el hipotiroidismo y las lesiones craneales. La prueba de imagen de elección en este caso es la RMN de silla turca. 10mm es la medida límite entre los micro y los macroprolactinomas. Se acepta que el nivel de prolactina está relacionado con el tamaño tumoral.
- Elevación de FSH. Sugiere fallo ovárico. Este test debe realizarse tres veces mensualmente para confirmar la elevación de FSH. Deben considerarse la realización de un cariotipo (en mujeres menores de 30 años) y despistaje de otras enfermedades autoinmunes.
- Elevación de andrógenos. Puede deberse a SOP o tumores secretores de andrógenos. En el segundo de los casos la instauración de los síntomas suele ser más rápida. En el caso de testosterona mayor que 150-200 ng/mL o DHEA-S mayor que 700 mcg/dL, es conveniente iniciar la búsqueda de un tumor. Los análisis a realizar son de medición de 17-ketosteroides en orina de 24 horas, determinación de 17-hidroxiprogesterona tras administración endovenosa de ACTH y test de supresión con dexametasona. La elevación de estas cifras sugieren una tumoración adrenal.
- Gonadotropinas normales o disminuidas. Es una de las situaciones más comunes en mujeres con amenorrea secundaria. En la mayoría de los casos encontraremos una causa recogida en la historia clínica. En caso de que no se identifique una causa o la paciente refiera síntomas que sugieran un proceso expansivo, debe realizarse una RMN craneal.

En el caso de historia obstétrica catastrófica el descenso de FSH y otras hormonas hipofisarias es sugestivo de síndrome de Sheehan. El nivel normal de FSH sugiere síndrome de Asherman, que deberá ser confirmado por técnicas como histeroscopia o histerosalpingografía.

Anexo 1: valoración de desarrollo mamario y pubarquia según Tanner

Leon Speroff y Marc A. Fritz. Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. 7^a edición. Ed.: Lippincott Williams & Wilkins

BIBLIOGRAFÍA

- Leon Speroff y Marc A. Fritz. Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. 7^a edición. Ed.: Lippincott Williams & Wilkins
- Jonathan S. Berek. Novak's Gynecology. 13th edition. Ed.: Lippincott Williams & Wilkins.
- Amenorreas: concepto y clasificación. Protocolo de la SEGO.
- Corrine K Welt. Etiology, diagnosis and treatment of primary amenorrhea. UpToDate 2007.
- Corrine K Welt. Etiology, diagnosis and treatment of secondary amenorrhea. UpToDate 2007.

ESTERILIDAD Y REPRODUCCIÓN HUMANA

DIAGNÓSTICO Y TIPOS DE TRATAMIENTO

Amaia Oiarzabal

ESTUDIO DE LA PAREJA ESTÉRIL

Según la OMS se recomienda iniciar estudio de esterilidad a parejas que llevan 2 años de relaciones sexuales sin conseguir embarazo. Pero el tiempo de espera se reduce según la edad de la mujer:

- <30 años: tras 2 años de relaciones sexuales
- 30-40 años: tras 1 año de relaciones sexuales
- >40 años: tras 6 meses de relaciones sexuales

El estudio de la pareja estéril se basa en primer lugar en una buena historia clínica de ambos, intentando encontrar algún factor que pueda afectar a la reproducción: antecedentes familiares, antecedentes personales generales y ginecológicos, profesión, grupo de sangre... Tras la anamnesis, el estudio se empieza siempre por el varón solicitándole un espermiograma básico, que se complementará después con un test de recuperación espermática (test REM). La recogida del semen se realiza mediante masturbación en el centro sanitario tras 4 días de abstinencia sexual.

El espermiograma básico nos informa de la calidad del semen del varón, analizando:

- características macroscópicas: volumen, color, licuefacción, viscosidad y pH. El volumen normal de eyaculado es entre 2-5 ml. Se denomina hipoespermia si es <2 ml e hiperespermia si es >5 ml.

- características microscópicas:

- concentración de espermatozoides: se considera normal si hay >20 millones/ml ó >40 millones en eyaculado total. Si no es así oligozoospermia o azoospermia.
- movilidad: la movilidad de los espermatozoides se clasifica en 4 grados: grado 0: no se mueven; grado 1: mueven la cola pero no se desplazan; grado 2: espermatozoides que se desplazan pero no en línea recta y grado 3 los que se desplazan correctamente. Según el grado de alteración, será una astenozoospermia leve, moderada o severa.
- morfología: según los criterios de la OMS se considera patológico si hay $>30\%$ de espermatozoides anómalos; según los criterios de Kruger, será patológico $>14\%$ de anómalos. (en Quirón siguen los criterios de Kruger). Si hay alteración de la forma se llama teratozoospermia.
- vitalidad espermática: se denomina necrozoospermia si hay $<75\%$ de espermatozoides vivos.
- screening inmunológico: es el denominado Mar-test en el que se valoran si hay anticuerpos antiespermatozoides, ya que su presencia suele justificar la alteración de la motilidad de los mismos. Se considera positivo si el Mar test da $>30\%$; dudoso si es 10-30% y negativo si es $<10\%$.
- presencia de otras células: leucocitos, gérmenes, formas inmaduras... Si hay presencia de bacterias, se le trata al varón con antibiótico (ciprofloxacino 500 mg/12h. 10 días) y se realiza cultivo de semen de control.

El test REM nos informa para qué técnica de reproducción asistida sirve el semen analizado. Consiste en el lavado en laboratorio de los espermatozoides, su recuperación y capacitación. La capacitación espermática provoca una notable modificación de la motilidad. (REM: recuperación de espermatozoides móviles hiperactivos). Según los resultados, la técnica aconsejada es:

- >5 millones: apta CTRA (cualquier técnica de reproducción asistida)
- 1,5-5 millones: apta para FIV (fecundación in vitro)
- $<1,5$ millones: apta sólo para ICSI (microinyección espermática).

Si el estudio inmunológico nos ha dado positivo las únicas técnicas válidas son la inseminación artificial, preparando el semen en medio especial para Ac, o la ICSI, donde se introduce el espermatozoide dentro del óvulo en laboratorio. La técnica a elegir entre las dos, dependerá del estudio de la mujer. En el FIV, los Ac inmovilizarían el espermatozoide imposibilitando su entrada espontánea en el óvulo.

El estudio del varón generalmente se limita al estudio del semen. En el caso de las azoospermias o oligozoospermias severas se complementa el estudio con cariotipo, estudio hormonal, bioquímica seminal, biopsia testicular...

Con los resultados del estudio del varón se comienza el estudio de la mujer. Esto se hace así ya que hay pruebas como la histerosalpingografía que se le solicitan o no a la mujer en función del test REM del varón. Por ejemplo, si el semen sólo es apto para

ICSI o FIV, da igual cómo estén las trompas de la mujer. En el estudio de la mujer se solicitan:

- FSH, LH, estradiol y prolactina entre 3^a-5^a día del ciclo.
- Progesterona entre 20^o-22^o día del ciclo.
- HSG: histerosalpingografía según el semen del varón.
- Exploración ginecológica con ecografía y prueba del catéter (ver si el cérvix permite el paso del catéter de transferencia).
- Laparoscopia: sólo se realiza si tras el estudio del varón y las pruebas anteriores de la mujer no llegamos al diagnóstico de la esterilidad.

La determinación sobre todo de FSH y estradiol nos informan sobre la reserva ovárica de la mujer. Una FSH>20 indica mal pronóstico reproductivo, recomendando directamente la donación de ovocitos. Una FSH >10 refleja una reserva ovárica disminuida, al igual que un estradiol>100 con una FSH normal. En estas últimas se podría intentar un ciclo de prueba pero informando a la paciente de la posibilidad de tener baja respuesta.

La determinación de la progesterona nos informa si la mujer tiene ciclos ovulatorios o no. Progesterona >10 refleja una fase lútea adecuada, ovulatoria.

A ambos miembros de la pareja se les solicita antes de empezar a trabajar con ellos en el laboratorio de reproducción humana, serología de hepatitis B, C y VIH. Si alguno de estos da positivo, es necesario y obligatorio trabajar en laboratorios que tengan doble circuito.

Con todos los resultados del estudio, a la pareja se le orienta hacia una técnica de reproducción asistida, empezando si es posible siempre, por la más fácil. Ej.:

- Si el semen es apto CTRA y el estudio hormonal y la HSG de la mujer es normal, se empieza por IAC (inseminación artificial con semen conyugal).
- Si el semen es apto CTRA pero con test inmunológico positivo y la mujer tiene las trompas obstruidas, se le recomienda directamente un ICSI.

ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA. MEDICACIÓN.

Las técnicas de reproducción asistida no se realizan con ciclos naturales de la mujer. Se induce la ovulación con medicación, la mayoría en forma de inyecciones subcutáneas. Los fármacos que se usan son:

- Folitropina alfa: que es FSH recombinante. Los nombres comerciales son el GONAL-F® (Serono) y PUREGON® (Organón). Se aplica mediante inyecciones subcutáneas diarias, provocando así la estimulación del desarrollo folicular. Se comienza con una dosis que se va disminuyendo según la respuesta folicular que tenga la paciente. La respuesta se evalúa mediante la determinación en sangre del estradiol y el control ecográfico de los folículos.
- Coriogonadotropina alfa: OVTRELLE® (Serono). Se administra de forma subcutánea, en dosis única, tras la estimulación del desarrollo folicular para desencadenar la ma-

duración folicular final y la luteinización. Generalmente se indica cuando la mayoría de los folículos alcanzan los 20 mm de diámetro.

- Leuprorelina acetato: PROCRIN®(Abbot). Es un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas. Se utiliza junto al inductor de la ovulación para inhibir los picos precoces de LH que podrían provocar una inducción de la ovulación. Se administra también de forma subcutánea.
- Progesterona: PROGEFFIK® y UTROGESTAN®. Se utiliza para reforzar la fase lútea. Se administra por vía vaginal. Generalmente la dosis suele ser 200 mg/8h.
- Gonadotrofina coriónica humana: HCG-LEPORI®. Ampolla de 2.500 UI, 2 inyecciones vía intramuscular, 1/48h. Se utiliza también para apoyo de fase lútea, generalmente tras la inseminación por resultar más cómoda que la progesterona vaginal continua.

TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

IAC/IAD: inseminación artificial con semen conyugal o de donante

La inseminación artificial se define como el depósito de espermatozoides capacitados en laboratorio, en el aparato reproductor femenino, intraútero, con la finalidad de lograr la gestación. Según sea la procedencia del semen será IAC, con semen conyugal o IAD con semen de donante. Debido a su baja complejidad, escaso coste y posibilidades de realizar en consulta, representa la técnica de reproducción más utilizada a nivel mundial. Generalmente se indica la IA por 6 ciclos. Si en 6 ciclos no se ha conseguido gestación, se cambia de técnica. Se puede repetir en 6 meses seguidos sin necesidad de hacer descansos. Las probabilidades de éxito de la IA 6 ciclos es del 75% para mujeres con una edad media de 35,6 años. La pauta que se sigue en las inseminaciones es la siguiente:

- Estimulación y control del desarrollo folicular: el objetivo es el obtener un mayor número de ovocitos disponibles. Las medicaciones que se usan son: *Gonal-f*, *Ovitrelle* y *HCG-lepori*.

La estimulación empieza siempre en el 2º día del ciclo con el *Gonal-f* a dosis de 225 ó 150 UI , en forma de inyección subcutánea, pinchándose por las tardes y siempre a la misma hora. La dosis estándar es la de 150. La pauta de 225 se usa para mujeres >35 años, baja respondedoras, FSH/LH límite...

El primer día de control suele ser el 8º del ciclo donde se realiza determinación de estradiol y ecografía. Un E>100 indica una correcta respuesta a la estimulación. Los siguientes controles se hacen cada 2-3 días, finalizando la estimulación cuando los folículos alcanzan los 20 mm. Ese día se pauta la inyección del *Ovitrelle* para inducir la ovulación.

- Trabajo de laboratorio: consiste en la capacitación seminal que nos permite concentrar la mayor cantidad de espermatozoides móviles.
- Inseminación artificial: se realiza a las 24h. y a las 48h. de la inyección del *Ovitrelle*. La ovulación se da exactamente a las 35h. de la inyección. Con la 1ª inseminación se pretende que haya espermatozoides en las trompas en el momento de la ovulación. La

2^a inseminación se realiza justo en la ovulación. Las inseminaciones se hacen en consulta mediante un catéter fino que se introduce intraútero a través de cérvix.

- Apoyo de fase lútea: se realiza con las inyecciones intramusculares de *HCG-lepori*, a las 24h y a las 72h de la segunda IA.
- A los 14 días de la IA se realiza test de embarazo. Si no ha habido éxito, al segundo día de la regla se comienza nuevo ciclo con la dosis inicial de *Gonal-f*.

FIVTE: fecundación in vitro con trasferencia embrionaria

ICSI: microinyección espermática

En estas dos técnicas la mayoría de los pasos son idénticos, lo que varía es el trabajo de laboratorio y las indicaciones para su práctica. La estimulación ovárica, la punción folicular y la transferencia embrionaria se realizan de forma idéntica en ambas técnicas. La diferencia fundamental es en el laboratorio. En la FIV, se preparan los óvulos que se han obtenido de la punción folicular, y se les deja alrededor de cada óvulo una cantidad de espermatozoides para que así uno de ellos, espontáneamente, fecunde al óvulo. En el ICSI, se preparan los óvulos, se limpian y nosotros somos los que seleccionamos un espermatozoide normal con buena movilidad, y lo introducimos dentro del óvulo. Esto nos permite el uso de sémenes de muy baja calidad, incluso espermatozoides obtenidos a partir de biopsias testiculares (TESA). Esta técnica permite hoy en día conseguir embarazos a partir de factores masculinos muy severos, con los que hace unos años era imposible trabajar.

Las probabilidades de éxito de ambas técnicas por cada intento, con mujeres de 35,6 años de media y transfiriendo 3 embriones, es del 30-35%. De estos embarazos el 80% suelen ser únicos y el 20% múltiples, siendo el 90% de estos, gemelares. El porcentaje de trillizos es por lo tanto muy bajo.

Las pautas comunes que se siguen en ambas técnicas son:

- Estimulación y control del desarrollo folicular: las medicaciones que se utilizan son *Procrin*, *Gonal-f*, *Ovitrelle*, *Dalacin* y *Utrogestan*. Hay dos protocolos de estimulación diferentes: el protocolo largo y el protocolo corto. El largo es el que coge 2 ciclos de la mujer y es el que se utiliza de entrada. El protocolo corto sólo utiliza un ciclo menstrual, conlleva dosis mayores de FSH recombinante y se reserva para bajas respondedoras, fracaso de estimulación con protocolo largo, FSH valores límites...
 - **Protocolo largo:** esta pauta empieza el día 22 de un ciclo, comenzando con la inyección subcutánea diaria de *Procrin* 0,15 ml, por las mañanas y siempre a la misma hora. Esto sirve para conseguir una hipofisectomía adecuada.

El primer control se hace a los 14 días del inicio de *Procrin*, con determinación de estradiol y ecografía. Para este control la mujer ya habrá tenido su regla normal, y el estradiol debe de ser <50. Así confirmamos analíticamente que tiene bloqueo hipofisario correcto. A partir de este control, la paciente empieza la estimulación con *Gonal-f* 300 UI/día por las tardes y reduce la dosis de *Procrin* a 0,1 ml/día por las mañanas.

El siguiente control se realiza a los 5 días del inicio de la estimulación y a partir de ahí cada 2 días, para ir controlando el crecimiento folicular y el nivel de estradiol, y en función de estos 2 parámetros, se irá disminuyendo la dosis del *Gonal-f*.

Generalmente se requieren unos 4-5 controles a días alternos.

Cuando los folículos alcanzan los 20mm. de diámetro, a la paciente se le suspende el tratamiento y se le indica que debe pincharse esa misma noche la dosis única de *Ovitrelle*. Sabemos que tras esta inyección la ovulación se da a las 35-36h., así se programa la punción ovárica. Ej.: *Ovitrelle* a las 22h del lunes y la punción folicular a las 9h. del miércoles.

- **Protocolo corto:** esta pauta empieza el 2º día del ciclo, comenzando simultáneamente con *Procrin* 0,1ml/día por las mañanas y *Gonal-f* 375UI/día por las tardes.

El primer control se realiza al 8º día del ciclo con analítica y ecografía y los controles posteriores son iguales que en el protocolo largo.

- Punción folicular: la punción se realiza en quirófano bajo anestesia raquídea o general y mediante ecografía vaginal. Se pinchan todos los folículos y se manda al momento los líquidos foliculares aspirados al laboratorio. La paciente se va de alta ese mismo día. Se le instaura tratamiento con *Utrogestan vaginal* 200mg/8h., que se mantiene si hay un embarazo durante todo el primer trimestre. También se pauta tratamiento antibiótico profiláctico con *Dalacin*/8h. 3 dosis. El día de la punción el varón deberá entregar su muestra de semen.
- Trabajo de laboratorio: es el trabajo fundamental de ambas técnicas. Se aíslan los ovocitos aspirados y se realiza la técnica indicada. Al tercer día se seleccionan los mejores 3 embriones que son los que se transferirán (generalmente se transfieren 3 embriones; si la pareja quiere que se le transfieran menos, se meten menos, 2 ó 1). Si hubiera más embriones, igual de buenos que los que se van a transferir, a la pareja se les ofrece la congelación embrionaria, si no, no se les recomienda. En el proceso de descongelación se pierden muchos embriones, + ó – la mitad, por eso para congelar tienen que ser embriones de los buenos. Hoy en día la ley de reproducción exige que si hay embriones congelados, obligatoriamente el siguiente intento de gestación debe de ser con los congelados, no se pueden ir almacenando los embriones.
- Transferencia embrionaria: se realiza a las 72h. de la punción, es decir con embriones de 3 días. Se hace en quirófano pero por motivos de asepsia. Se introducen los embriones intraútero a través de un catéter de transferencia. Se deja a la mujer 1 hora de reposo en quirófano y 24h. en casa. Luego se le aconseja vida normal.
- A los 14 días se realiza el test de embarazo. Si no ha habido éxito para iniciar un nuevo ciclo se debe esperar unos 2-3 meses.

En la FIV o en el ICSI el varón, antes de entregar una muestra de semen para trabajar con ella en laboratorio, tiene que hacer un tratamiento antibiótico (ciprofloxacino 500 1/12h 10 días) para que no haya ningún germen en la muestra.

Donación de ovocitos

Receptora de criopreservados

Son 2 técnicas diferentes pero la preparación de la mujer para la transferencia embrionaria es idéntica en ambas.

La donación de ovocitos tiene 2 partes, una es la que se les hace a las donantes, que es idéntico a lo explicado para la FIV/ICSI, utilizando semen del varón. La segunda parte es la preparación de la receptora y la transferencia. Hasta ahora estas transferencias se realizaban con embriones de 3 días. Ahora se está haciendo con embriones de 5 días que tienen mayor capacidad de implantación. Son embriones obtenidos por técnicas de cocultivo, que son medios de cultivo especiales que permiten al embrión desarrollarse hasta el día más 5. La probabilidad de embarazo con la DO transfiriendo embriones de 3 días, es del 60% en cada intento, esto es independiente a la edad de la mujer ya que la edad real de esos embriones es la de la donante. Ahora transfiriendo en estadio de blasto, es decir, embriones de 5 días, el porcentaje de éxito aumenta a aproximadamente al 70-75% por cada intento.

Para ambas técnicas, DO o transferencia de criopreservados, la medicación que se usa en la receptoras es: *Decapetyl/Gonapeptil* 375mg. im, *Progynova* según pauta y progesterona 900mg/8h.. La preparación comienza el día 22 del ciclo con la inyección im del análogo. Cuando a la paciente le baje la regla, debe iniciar el tratamiento con *Progynova* tal como le viene indicado en el esquema (ver hoja aparte). Cúando empezar con la toma de progesterona lo debe ordenar el laboratorio de reproducción, para así poder ajustar el tratamiento de la donante con la receptora.

La transferencia embrionaria se realiza igual que en las técnicas ya descritas.

ICSI/TESA

TESA consiste en la obtención de tejido testicular mediante biopsia. Se hace en quirófano bajo anestesia. Es una técnica que se les ofrece a varones con sémenes de muy muy baja calidad pero que presentan espermatozoides en el testículo. Mientras en un quirófano a la mujer se le hace la punción folicular, en el otro al varón se le hace la biopsia testicular. La técnica de laboratorio es por lo tanto un ICSI.

FIVTE/ICSI TOWAKO

El Towako es una técnica que se les ofrece a las mujeres en las que la prueba del catéter que se realiza en la exploración ginecológica, resulta negativa, es decir, cuando el cuello uterino no permite el paso del catéter de transferencia. En estos casos la técnica (FIV/ICSI) se hace igual, pero la transferencia embrionaria se hace transmiometrial. Se hace en quirófano, bajo anestesia, mediante eco vaginal con aguja y catéter especial y se introducen los embriones directamente intraútero atravesando el miometrio.

COCULTIVO

Consiste en la transferencia de embriones en el día más 5, es decir, en estadio de blasto para así aumentar el porcentaje de implantación. Las indicaciones fundamentales son el fracaso de técnicas (siempre que hayamos tenido transferencia embrionaria) o la donación de ovocitos.

Estos embriones se cultivan en medios especiales, en lo que se llama, medios secuenciales. Si llegamos a obtener blastos, el porcentaje de embarazos sube mucho. El problema es llegar al estadio de blasto. Por eso se hace en las D0 ya que tenemos embriones de muy buena calidad o en los fracasos repetidos, en los que se hace como último remedio. Al dejar evolucionar hasta el 5º día corremos el riesgo de que se paren todos los embriones y nos quedemos sin transferencia, por eso se hace por ahora, sólo en estos casos concretos. Lo importante es que la pareja se vaya con transferencia embrionaria.

Diagnóstico genético preimplantacional

Consiste en la biopsia de una o dos blastómeras de un embrión para su análisis genético antes de la implantación, lo que permite seleccionar el embrión que será transferido. Se presenta como opción ante parejas con riesgo elevado de transmisión de alteraciones genéticas o cromosómicas o para abortadoras de repetición.

Una vez que tenemos el embrión de 3 días, se le “opera” con láser separando una blastómera, que es lo que se envía al centro especializado para su análisis genético. La transferencia de los embriones elegidos se realiza en el día más 5.

IV. GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

TUMOR DE LAS CÉLULAS DE LA GRANULOSA

Larraitz Ibáñez Garikano

Los tumores de los cordones sexuales suponen el 5-8% del total de tumores ováricos 1º y el tumor de las células granulosa (TCG) es el más frecuente entre estos (1,5% del total de neoplasias ováricas). Es un grupo heterogéneo de tumores desarrollados a partir de las células del estroma ovárico formado por todos los componentes de las gónadas exceptuando las células germinales y las epiteliales. Pueden ser benignos o malignos.

El TCG tiene potencial de malignidad (recurre y metastatiza) y existen 2 subtipos:

- TCG del adulto (95%):
 - 60% en post-menopausia; media edad, 50-54 años
 - recurrencias tardías.
- TCG Juvenil (5%):
 - >95% en edad prepuberal, raro en >30años.
 - mayor tasa proliferativa.
 - recurrencias tempranas.

HISTOLOGÍA

La apariencia macroscópica del TCG es muy variable. Normalmente son tumores de gran tamaño (media 12,5 cm), unilaterales (95%), encapsulados, de superficie lisa o lobulada y de consistencia sólida o sólido-quística. Puede ser multiquístico y asemejarse al cistoadenoma mucinoso. Se observa hemorragia en los de gran tamaño y las zonas de necrosis son focales e infrecuentes.

Puede presentar diferentes patrones histológicos, incluso combinados. El más frecuente es el microfolicular, seguido del macrofolicular y trabecular.

Histológicamente, la célula de la granulosa tendrá escaso citoplasma, núcleos con el clásico aspecto en “grano de café” sin atipias significativas. En el patrón microfolicular, las células presentan tendencia a agruparse en rosetas alrededor de una cavidad central formando cuerpos de Call-Exner (se asemejan a los folículos primarios).

El subtipo juvenil presenta un patrón macrofolicular o quístico con células de la granulosa inmaduras y gran número de mitosis. No se objetan núcleos en “grano de café” ni cuerpos de Call-Exner.

El 70% de los TCG presentan células de la teca (células luteinizadas del estroma) que son las responsables de la mayoría de las manifestaciones clínicas asociadas al tumor ya que son las mayores responsables de la producción hormonal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Al igual que la mayor parte de los tumores de su grupo, el TCG produce hormonas esteroideas; de hecho, es el tumor de ovario que mayores manifestaciones estrogénicas presenta. La mayoría de las pacientes (63,9%) consultarán por sangrado (postmenopáusico, alteración ciclo menstrual...). Las más jóvenes, pueden presentar amenorrea de meses o años de evolución, que precede al sangrado. Si el tumor se presenta antes de la pubertad, la manifestación endocrina será de pubertad precoz.

En la presentación típica, la metrorragia se asociará a masa anexial (45,4%). Puede ser asintomática, y detectarse en el momento de la exploración física.

Otros síntomas no específicos incluyen ascitis (10%), aumento del perímetro abdominal, y debido al gran tamaño que suele presentar, dolor abdominal por torsión, hemorragia intratumoral o hemoperitoneo por rotura del tumor.

En un 10% de los casos, el tumor estará clínicamente oculto.

DIAGNÓSTICO

El TCG debe ser sospechado ante la clínica anteriormente descrita, especialmente ante la presencia de masa anexial de gran tamaño.

- Los hallazgos ecográficos son inespecíficos, no hay un patrón característico. Se valoran los criterios generales de malignidad. Como algo destacable estaría el engrosamiento endometrial por hiperplasia del endometrio.
- La cirugía será imprescindible para:
 - Diagnóstico histológico.
 - Estadiaje (si el tumor resulta maligno).
 - Tratamiento.
- Como consecuencia de la hipersecreción de estrógenos existe una asociación directa entre el TCG y la hiperplasia/adenocarcinoma de endometrio. Por lo que se debe realizar biopsia endometrial preoperatorio en

- Toda mujer con sangrado uterino anormal.
- Toda mujer postmenopausica con masa anexial y endometrio de >5 mm de grosor.
- Las ocasionales pacientes con diagnóstico preoperatorio de TCG.

Esta biopsia detectará hiperplasia en el 25-50% de los TCG y adenocarcinoma en el 5-10%. El adenocarcinoma de endometrio asociado al TCG suele presentarse bien diferenciado y en estadios precoces.

Diagnóstico diferencial

Ante una masa anexial y sangrado vaginal anormal debemos pensar también en:

- metástasis ovárica de cancer primario de útero.
- metástasis endometrial de cancer primario de ovario.
- cáncer primario epitelial de ovario asociado cancer endometrial sincrónico.

La actividad hormonal del TCG permite el uso de diferentes marcadores tumorales serológicos en la evaluación diagnóstica:

Estradiol

Lo presentan los TCG con células de la teca, responsables de la síntesis de androstenodiona, precursor del estradiol. Fue uno de los primeros marcadores relacionados con el TCG pero tiene una baja sensibilidad ya que un 30% de estos tumores no presentan células de la teca.

No se ha establecido una correlación consistente entre niveles de estradiol y actividad tumoral pero puede ser útil en el postoperatorio para el seguimiento de recidivas.

Inhibina

Sintetizada en el ovario por las células de la granulosa y la teca en respuesta a la LH y FSH tiene como función destacada la retroalimentación negativa de la secreción de FSH a nivel de hipófisis. Existen 2 isoformas, A y B que consisten en dímeros con subunidad alfa (igual en las 2 isoformas) y beta (es la que diferencia ambas subunidades).

La inhibina es normalmente indetectable en la menopausia y los tumores que la pueden producir son el epitelial mucinoso y el TCG del ovario. No es específica de ninguno de ellos, aunque su presencia en el TCG es más marcada.

En un estudio de 30 pacientes, se controlaron los niveles de inhibina preoperatorios con Sensibilidades del 67% para la inhibina -A y del 89% para la inhibina-B.

En todos los casos en los que la inhibina estaba elevada, las pacientes presentaron enfermedad activa. La detección fue negativa en todos los controles (especificidad 100%).

Los valores de inhibina-B aumentaban más (60 veces sus niveles medios) que los de inhibina-A (7 veces la media).

En las recurrencias, la inhibina B también resultaba más sensible (inhibina-A era positiva en el 58% y la inhibina-B en el 85%) y su elevación sérica precedía las recurrencias con una media de 11 meses.

Ningún caso de remisión de enfermedad mostró un aumento de las concentraciones de la inhibina.

Los datos en cuanto al potencial de la inhibina como marcador de la actividad del TCG son escasos y aunque no se han podido establecer diferencias significativas entre las dos isoformas, parece que la inhibina-B es secretada con mayor intensidad por los TCG y refleja el estado de la enfermedad con mayor precisión que la inh-A por lo que sus mediciones serían preferibles a los de la inhibina-A, especialmente en los casos en los que la inhibina-B se presenta elevada al diagnóstico, ya que sería un marcador muy fiable en el seguimiento.

La mayoría de los laboratorios solo ofrecen cuantificación de la isoforma A pero ya que los niveles de la B suelen elevarse con más frecuencia, se recomienda solicitar niveles de las ambas.

Así, los niveles de inhibina servirán como importante marcador en el control de la enfermedad residual post quirúrgica y/o recurrencias.

MIS/ AMH (hormona antimülleriana)

Es producida exclusivamente por las células de Sertoli en varones (a concentraciones elevadas, 270-640 pmol/L, sobre todo en etapas fetal y prepuberal) y en los folículos en desarrollo de las células de la granulosa en la mujer (a niveles muy bajos, <75 pmol/L desde el nacimiento hasta la menopausia, siendo casi nula su producción después de ésta). Así, su aumento parece ser altamente específico del TCG en la mujer, y se está estudiando como marcador potencial importante en los TCG. Su determinación requiere métodos de detección muy sensibles que no están disponibles para uso clínico actualmente.

En un estudio con anticuerpos monoclonales contra AMH capaces de detectar niveles inferiores a 0,7 pmol/L observaron que los aumentos en los niveles de esta hormona precedía a las manifestaciones clínicas del TCG con la misma antelación que la Inhibina (11 meses).

También sirvió para detectar enfermedad residual post-cirugía o post-quimioterapia (se recomienda realizar este control en +/- 1 semana ya que la vida media de la hormona es de 48h y es puede ser detectada en suero con las técnicas ultrasensibles hasta 72h después).

Activina

Poco específica ya que a diferencia de la inhibina que predominantemente se sintetiza en las células de la granulosa, ésta también se produce en hueso, hígado, vasos... Su papel todavía queda por determinar.

MANEJO Y TRATAMIENTO

• Cirugía

Aunque la mayoría de los TCG están confinados a un solo ovario (el 90% se presentan en estadio Ia), la laparotomía de estadiaje es obligatoria, con inspección cuidadosa del ovario y trompa contralateral y de las cadenas linfáticas pélvicas y para-aórticas (en estudios retrospectivos, se objetiva que en más del 80% de las pacientes, este estadiaje resulta incompleto por ausencia de muestreo de las cadenas linfáticas).

- En mujeres menopáusicas o con deseos genésicos cumplidos se recomienda histerectomía con doble anexectomía. Es importante realizar un estadiaje quirúrgico lo más completo posible ya que será el factor más relevante a la hora de determinar el pronóstico y plantear el tratamiento postoperatorio.
- En mujeres que desean preservar la fertilidad o evitar la THS, con tumores en estadio Ia, se puede plantear una salpingo-ooforectomía unilateral. Estudios retrospectivos sugieren resultados similares entre anexectomía unilateral y bilateral (en estadios precoces).

Deberemos realizar biopsia endometrial para descartar la presencia de adenocarcinoma endometrial incluso en ausencia de sangrado anormal. Si no se realiza preoperatoriamente, haremos legrado durante la intervención.

• Terapia adyuvante

La cirugía aislada se considera suficiente para el tratamiento de la mayoría de los TCG ya que son Ia y están confinados a un único ovario en el momento del diagnóstico.

La tasa de supervivencia a largo plazo en pacientes con estadio Ia es del 90% aproximadamente.

Los resultados son menos favorables para:

- mujeres con estadios más avanzados
- estadio I que presenta tumor > 10cm, “ruptura tumoral” o índice mitótico elevado.

Aunque en estas pacientes se indica terapia post-quirúrgica adyuvante, la poca incidencia de estos tumores hace que no existan estudios randomizados para definir la conducta a seguir. Así, los beneficios del tratamiento postoperatorio en mujeres con estadios IB-IV es incierto.

Estudios observacionales de series retrospectivas informan de períodos “sin progresión” más largos en mujeres que recibieron quimioterapia post-quirúrgica en estadios III-IV.

Aún sin datos que apoyen su beneficio, los expertos recomiendan quimioterapia post-quirúrgica en mujeres en estadios Ic-IV dado el riesgo de progresión del tumor y los resultados favorables registrados en la quimioterapia con platino en estadios avanzados.

El régimen quimioterápico más utilizado es el BEP (bleomicina, etopóxido y cisplatino) al igual que en los tumores de células germinales del ovario y testículo. Otras alternativas son

EP (etoposido mas cisplatino), CAP (ciclofosfamido, doxorrubicina y cisplatino) y P (cisplatino) solo.

En pacientes con metástasis o reducciones quirúrgicas incompletas, los regímenes quimioterápicos con BEP o PEB son activos, logrando respuesta del 58-84%. En un estudio, 14 de 38 pacientes (37%) que se sometieron a una segunda laparotomía tras 4 ciclos de BEP tuvieron hallazgos negativos. La supervivencia media de los pacientes que obtuvieron respuesta clínica completa (n=6) fue superior a 2 años.

Desgraciadamente, la mayoría de las pacientes con enfermedad avanzada no obtienen remisiones duraderas.

Ningún otro régimen quimioterápico (doxorubicina, carboplatino+ etoposido, VBP...) ha demostrado mejores resultados que el BEP pero puede considerarse como terapia de segunda línea. Actualmente, se investigan los taxanos en combinación con cisplatino.

Al igual que con la quimioterapia, no existen estudios randomizados para determinar el valor de la radioterapia post-quirúrgica y ninguna serie observacional ha conseguido demostrar ningún beneficio. El TCG es radiosensible y la radioterapia puede inducir respuesta clínica e incluso remisiones a largo plazo en mujeres con TCG recurrente o persistente, especialmente tras reducción quirúrgica del tumor.

Así, tras cirugía potencialmente curativa, no se administra ni radioterapia ni quimioterapia.

Combinaciones con cisplatino serían una buena opción para mujeres que queden con enfermedad residual postoperatoria. También puede plantearse en mujeres con estadio II-IV pero no existen recomendaciones específicas ni pautas en cuanto a duración y número de los ciclos.

Pequeños experimentos sugieren que hormonas como las liberadoras/ agonistas de LH podrían tener actividad antitumoral a través de la inhibición de la secreción de gonadotropinas.

También se ha documentado respuesta total en una paciente con TCG recurrente tras tratamiento con progesterona + tamoxifeno (ciclos quincenales de megestrol 40 mg c/12h alternados con ciclos quincenales de tamoxifeno 10 mg c/12h).

PRONÓSTICO

Depende fundamentalmente del estadio al diagnóstico y de la enfermedad residual tras cirugía.

La supervivencia a 5 años tras resección total en estadio I es del 90%

El pronóstico empeora en caso de:

- Tamaño tumoral > 10 cm
- Rotura tumoral (sólo en algunos estudios)
- Atipias celulares
- Índice mitótico elevado (IM>4)
- Ausencia de cuerpos de Call-Exner

Las anomalías cariotípicas del tumor, la sobre-expresión del p53 y las ploidias no parecen tener valor pronóstico.

RECURRENCIAS Y METÁSTASIS

El TCG tiene un potencial metastático incuestionable y tendencia para la recurrencia tardía. Recurren aproximadamente un 10% de los tumores diagnosticados en estadios I y un 30-50% de los diagnosticados en estadios más avanzados.

El tiempo medio para la recurrencia es de 4-6 años tras el diagnóstico inicial, aunque se han informado de recurrencias hasta 40 años después. Por ello, es fundamental el seguimiento a largo plazo con exploraciones físicas y determinaciones de marcadores tumorales (inhibina) periódicos.

No hay consenso en la frecuencia del seguimiento postoperatorio. Se recomienda controles trimestrales en los primeros 2 años, cada 4-6 meses hasta los 5 años y anuales después.

Las radiografías torácicas o TAC de control no se recomiendan como seguimiento de rutina y sólo se realizarán si aparición de síntomas o aumento en los niveles de inhibina u otros marcadores.

La localización más frecuente es la aislada en pelvis (70%), aunque pueden darse en todo el abdomen, incluido el retroperitoneo e incluso en hueso.

No hay un tratamiento estandarizado para el TCG recurrente, pero se ha objetivado un aumento de la supervivencia en los casos de cirugía seguida de radioterapia y quimioterapia.

La cirugía es la primera opción para recurrencias intraperitoneales y/o pélvicas.

Se han documentado tratamientos exitosos a base de quimioterapia utilizada normalmente para células germinales. Hay un 40% de respuesta a BEP en pacientes en fase II o más, con respuesta completa en un 25% de los cuales, en el seguimiento a 3 años, 51% permanecía en remisión.

No existen comparaciones randomizadas entre BEP y otras terapias con platino.

La radioterapia no ha sido evaluada en estudios prospectivos, pero estudios retrospectivos informan de pacientes con aumento de supervivencia en casos de TCG recurrente.

Las tasas de supervivencia en relación al estadio son:

ESTADIO (FIGO)	SUPERVIVENCIA 5 AÑOS	SUPERV. 10 AÑOS
I	90-100%	84-95%
II	55-75%	50-65%
III-IV	22-50%	17-33%

Se podría concluir que la detección temprana de recaídas de TCG puede tener consecuencias terapéuticas importantes, ya que la resección quirúrgica de la recurrencia podría ser posible, seguida de quimioterapia o radioterapia. También permitiría resecciones menos extensas, disminuyendo la morbilidad. Por lo tanto, el uso de marcadores sería de extrema relevancia, especialmente el de la Inhibina-B.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oliver Dorigo, Jonathan S Berek. Sex cord-Stromal tumors of the ovary. 2006 Uptodate.
2. Nadeem R, y col., Retroperitoneal nodal metastasis in primary and recurrent granulosa cell tumors of the ovary. Oct 2006 Gynecologic Oncology vol 103, 31-34.
3. Mauricio Cuello F y col. Tumor de células de la granulosa del ovario, 2003 Revista chilena obstetricia ginecología vol.65 n.5.
4. Tavassoli FA, y col. 2003 WHO-OMS Pathology & Genetic, Sex cord-stromal tumours.
5. Mom CH, y col. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort, Gynecol Oncol (2007), doi:10.1016/j.ygyno.2006.12.034.
6. Rey R, y col. Anti-Müllerian hormone as a serum marker of granulosa-cell tumors of the ovary: comparative study with serum inhibin and estradiol. Am J 1996 Obstet Gynecol. 174; 958-965.
7. Long WQ y col. Detection of minimal levels of serum anti-müllerian hormone during follow-up of patients with ovarian granulosa cell tumor by means of a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay. 2000 Journal of Clin Endocrinology met vol 85 540-544.

CARCINOGENESIS ENDOMETRIAL

Jone Paredes Goenaga

INTRODUCCIÓN: EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA

El carcinoma de endometrio (CE) es el tumor más frecuente del tracto genital femenino en los países desarrollados. Los 711 casos diagnosticados en el periodo 1987-1991 en la Comunidad Autónoma Vasca representan algo más del 5% del cáncer femenino en este territorio (tasa no ajustada 13,2/100.000). Afortunadamente, la mayoría de los casos son diagnosticados en un estadio precoz, en el que la cirugía es curativa. La tasa de supervivencia a los 5 años en Estados Unidos para enfermedad localizada, regional y metastásica es de 96,66 y 25% respectivamente. Generalmente se presenta en mujeres peri o posmenopáusicas, a pesar de que puede ocurrir en mujeres premenopáusicas, debido a un estímulo estrogénico crónico.

La manifestación clínica más frecuente es la metrorragia (Tabla 1). Toda mujer perimenopáusica (con factores de riesgo) o posmenopáusica que presente un sangrado vaginal debe ser sometida a un estudio anatomo-patológico del endometrio. La biopsia endometrial es la prueba indicada, sin que sea necesaria la visualización histeroscópica de la cavidad. La ecografía transvaginal puede ser útil para valorar la estructura endometrial y su grosor (línea endometrial, LE). En mujeres posmenopáusicas que no son sometidas a tratamiento hormonal sustitutivo, una LE menor de 4-5 mm está asociada a bajo riesgo de patología endometrial, por lo que una LE más gruesa debe ser estudiada. El riesgo de patología maligna del endometrio aumenta si la LE alcanza los 20 mm. Pero como se ha dicho anteriormente, es preferible el estudio histológico del endometrio en una mujer posmenopáusica que presente metrorragia, y éste debe realizarse aunque la exploración ecográfica sea normal.

Tabla 1: causas de metrorragia posmenopáusica

Causa de sangrado	Porcentaje
Atrofia endometrial	60-80
Tratamiento hormonal sustitutivo	15-25
Pólipo(s) endometrial	2-12
Hiperplasia endometrial	9-10
Cáncer endometrial	10

Novak's gynecology

CLASIFICACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA

Diferencias en etiopatogenia, histología, clínica y comportamiento biológico sugieren la existencia de dos vías de génesis tumoral en el CE esporádico: el relacionado con el estímulo estrogénico y el no relacionado con él (tabla 2).

- **CE tipo I o endometrioide.** Es el más frecuente de los dos (70-80%). Se presenta en mujeres perimenopáusicas, más frecuentemente nulíparas y está relacionado con un estímulo estrogénico crónico sin oposición de gestágenos. Se desarrolla a partir de un endometrio hiperplásico y, en general, suele ser de bajo grado y mejor pronóstico.
- **CE tipo II o seroso.** Supone el 10-20%. Se presenta en mujeres de más edad, sin factores de riesgo que asocien hiperestrogenismo. La lesión precursora es el carcinoma intraepitelial. Suele tener peor pronóstico.

Este modelo dualístico está basado en la hipótesis formulada por Jan Bokhman en 1982, según observaciones clínicas y correlaciones clínico-patológicas.

Tabla 2: Clasificación clínico-patológica del CE

	I	II
Frecuencia	70-80%	10-20%
Edad	Perimenopausia	Posmenopausia
Etiopatogenia	Hiperestrogenismo	
Paridad	Nulípara	Multípara
Precursor	Hiperplasia	Carcinoma intraepitelial
Histología	Endometrioide	Seroso
Grado	Bajo	Alto
Pronóstico	Bueno	Malo

FACTORES DE RIESGO: HIPERESTROGENISMO

El CE tipo endometrioide se produce debido a un estímulo estrogénico crónico sobre el endometrio sin oposición de progestágenos. La fuente de estrógenos puede ser externa, como terapia hormonal sustitutiva sólo con estrógenos o tratamiento con tamoxifeno; o interna, en relación con obesidad, ciclos anovulatorios o tumores secretores de estrógenos (tabla 4).

Exposición crónica a estrógenos

- *Estrógenos exógenos.* El uso de terapia hormonal sustitutiva (THS) aporta múltiples beneficios para la clínica del climaterio, pero el uso solo de estrógenos aumenta considerablemente el riesgo del desarrollo del CE (RR 10-20). Este riesgo es dependiente de la dosis y duración del tratamiento. Si uno asume que en una mujer posmenopáusica el riesgo absoluto de desarrollar un CE es de 1 por 1.000, podría decirse que en una mujer tratada únicamente con estrógenos el riesgo absoluto sería de 1 por cada 100 mujeres.
- *Estrógenos endógenos.* Los tumores productores de estrógenos, como los de la granulosa del ovario, no son una causa común, pero están asociados a una aumento de riesgo de CE.
- *Anovulación crónica.* En mujeres con anovulación crónica, a pesar de no tener ovarios normofuncionantes, la aromatización periférica de andrógenos mantiene un nivel fisiológico de estrógenos; a la vez que se mantiene la carencia de progestágenos debido a la ausencia de fase lútea. El ejemplo clásico es el síndrome de ovarios poliquísticos.

Tamoxifeno

El tamoxifeno es un inhibidor competitivo de los receptores estrogénicos que tiene un efecto agonista parcial. Su actividad sobre diferentes tejidos es bien conocida. Suprime el crecimiento de tejido mamario, pero estimula el endometrial.

Obesidad

Las mujeres obesas tienen un elevado nivel de estrógenos debido a la conversión de androstenodiona en estrona y aromatización de andrógenos en estradiol que suceden en el tejido adiposo periférico. Al contrario de lo sucedido en otras patologías, el riesgo de desarrollo de patología no está relacionado con la distribución del tejido graso. A mayor IMC, mayor riesgo de muerte por CE y mayor probabilidad de presentación en mujeres menores que 45 años.

Diabetes e hipertensión

La DM y la HTA son factores de riesgo independientes de la obesidad para el desarrollo de CE.

Predisposición familiar

- *Síndrome de Lynch II.* Se caracteriza por el desarrollo de cáncer de colon hereditario no polipoideo (HNPCC) y otras neoplasias, siendo el CE el más frecuente de los cánceres extracolónicos (Tabla 3).

Tabla 3: Criterios de Ámsterdam del Grupo internacional en HNPCC (adaptados)

Al menos 3 familiares con cáncer asociado a HNPCC (colorectal, endometrio, vejiga, uréter, pelvis renal)
1 debe ser familiar de primer grado de los otros dos
Afección de al menos 2 generaciones sucesivas
Al menos 1 diagnosticado < 50 años
Poliposis familiar adenomatosa debe estar descartada en los casos de cáncer colorectal
Los tumores deben ser verificados por estudio histológico

Adaptado de Vase HF. Gastroenterology 1999; 116-1453

- *Cáncer de mama.* Aquellas mujeres que han padecido cáncer de mama tienen mayor riesgo de desarrollar patología maligna endometrial, porque ambos comparten factores de riesgo.

Nuliparidad

El CE es inversamente proporcional a la paridad, no debido a la nuliparidad en sí, sino porque ésta puede deberse a ciclos anovulatorios que impliquen una situación de hiperestrogenismo.

Dieta

La dieta rica en grasas de origen animal aumenta el riesgo, a pesar de que al aporte calórico total no esté elevado.

Menarquia precoz, menopausia tardía

Parece ser que tanto la menarquia precoz, como la menopausia tardía están relacionados con el desarrollo de CE.

FACTORES PROTECTORES

Anticonceptivos orales

La toma de ACO combinados durante al menos 1 años tiene efecto protector frente al desarrollo de patología maligna endometrial. Dicha protección persiste hasta transcurridos 15 años del cese de la toma.

Tabaco

El tabaco estimula el metabolismo hepático de los estrógenos, por lo que reduce la incidencia de alteraciones endometriales.

Tabla 4: Factores de riesgo en el cáncer de endometrio

Factores de riesgo	Riesgo relativo
Edad	2-3
Menarquia temprana	1,5-2
Menopausia tardía (natural)	2-3
Nuliparidad	3
Historia de infertilidad	2-3
Ciclos menstruales irregulares	1,5
Obesidad	2-5
Diabetes, Hipertensión	1,3-3
Periodo largo de THS sólo estrógenos	10-20
Altas dosis acumulativas de TMX	3-7
Tumor productor de estrógenos	>5
Periodo largo de ACO	0,3-0,5
Consumo de tabaco	0,5

PRECURSORES

Hiperplasia de endometrio

La hiperplasia endometrial se define como una proliferación de glándulas de tamaño y forma irregular con un incremento de la relación glándulo-estromal en comparación con el endometrio proliferativo. Se subdividen en las que no presentan atipia celular y las que sí la presentan. Parece ser que el único precursor real para el desarrollo de CE es la hiperplasia con atipias, ya que se encuentra presente en úteros con CE.

Carcinoma endometrial intraepitelial

El carcinoma seroso se origina sobre endometrio atrófico, o sobre un pólipos endometrial. La lesión precursora es el carcinoma intraepitelial. La lesión epitelial es similar a la hallada en el cáncer, pero sin evidenciarse invasión estromal. Puede presentar diseminación peritoneal a pesar de no invadir el estroma.

TIPOS HISTOLÓGICOS

La clasificación de la OMS y la ISPG (Sociedad Internacional de Patólogos Ginecológicos) incluye diversas formas de CE (tabla 5). Dado que en esta ocasión se quiere subrayar la diferencia clínico-patológico-pronóstica del carcinoma tipo I y II, se describirán únicamente las características histológicas de ambos tipos.

Tabla 5: Tipos histológicos de carcinoma de endometrio (ISPG/WHO)

- Adenocarcinoma endometrioides
 - Típico
 - Secretor
 - Ciliado
 - Con diferenciación escamosa:
 - Adenoacantoma
 - Carcinoma adenoescamoso
- Adenocarcinoma seroso
- Adenocarcinoma de células claras
- Adenocarcinoma mucinoso
- Carcinoma escamoso puro
- Carcinoma mixto (> 10% del componente minoritario)
- Carcinoma indiferenciado (incluyendo de célula pequeña tipo Oat-Cell)

CE tipo endometrioides

Éste es el subtipo más frecuente de CE, ya que supone el 80% de los casos. En términos generales está constituido por glándulas que recuerdan al endometrio prolíférativo, sin estroma que se interponga entre las glándulas. Los tumores bien diferenciados son similares a la hiperplasia compleja con atipias, con un epitelio columnar, núcleo basal y superficie luminal lisa (foto 1). El estroma infiltrado es desmoplásico y se pueden observar macrófagos espumosos. A medida de que el tumor es menos diferenciado, presenta mayor atipia celular y pérdida de la arquitectura glandular, presentando masas sólidas (fotos 3, 4).

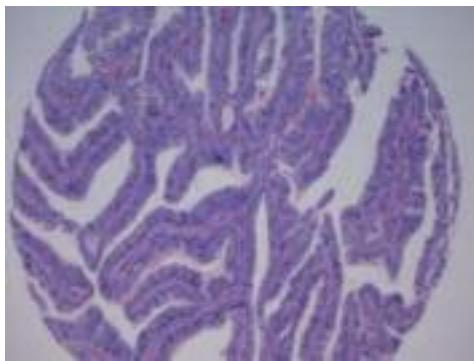


Foto 1: Microarray de adenocarcinoma de endometrio bien diferenciado

CE tipo seroso

Es el prototipo de carcinoma tipo II y representa el 5-10% de los casos. Es similar a los cánceres serosos de ovario, tanto microscópicamente, como por su tendencia a la diseminación peritoneal y pleural. A la observación al microscopio, se pueden visualizar papilas gruesas recubiertas por células tumorales muy atípicas con apilamiento de núcleos. Pueden presentar células claras (foto 2). El tumor puede ser multicéntrico y/o presentar invasión mioendometrial, asociada a invasión de espacios linfáticos en un porcentaje elevado.

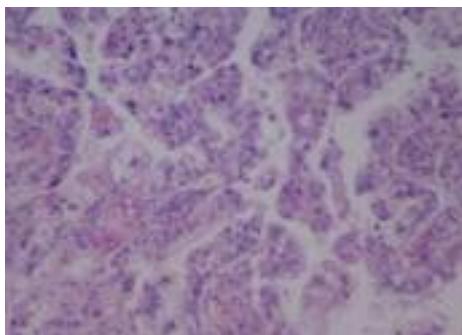


Foto 2: Carcinoma seroso de endometrio

BASE MOLECULAR DE LA CARCINOGENESIS ENDOMETRIAL

Vogelstein y colaboradores introdujeron en 1990 una hipótesis sobre la base molecular del desarrollo de tumores malignos, basándose en la progresión a carcinoma de los adenomas colorrectales. Según este modelo de progresión, los tumores malignos se desarrollarían a partir de ciertas lesiones precursoras con atipia celular y anomalías arquitecturales. Este proceso se acompaña de la adquisición de varias alteraciones genéticas, como activación de oncogenes, inactivación de genes supresores tumorales y aumento de la inestabilidad del genoma.

Los CE tipo I y II se caracterizan por alteraciones moleculares e inestabilidad genética diferentes. En el tipo I se pueden observar inactivación de PTEN, inestabilidad de microsa-

télites (MIN), mutación de k-ras y acúmulo de β -catenina. El tipo II, en cambio, se asocia principalmente a la mutación de p53. En la tabla 6 se exponen las diferentes alteraciones y el porcentaje de aparición en cada tipo. A continuación se procederá a la exposición de cada una de estas alteraciones moleculares.

Tabla 6: Comparación de alteraciones genéticas en CE tipo I y II

Alteración genética	I	II
PTEN	35-50%	10%
Inestabilidad de microsatélites	20-40%	0-5%
k-ras	25-40%	0-5%
β -catenina	15-30%	0-5%
p53	10-20%	90%

Adaptado de Lax SF. Molecular genetic pathways. Vir Arch (2004) 444:213-223

PTEN (vía AKT)

La inactivación de PTEN es la alteración genética más frecuente en el carcinoma endometrioide (35-50%), sobre todo en aquellos casos con inestabilidad de microsatélites (MIN +). Se localiza en el cromosoma 10 y codifica una proteína de membrana con función tirosin-kinasa que actúa como gen supresor tumoral en la vía AKT (vía de supervivencia celular) (ver figura 1).

Para la pérdida de actividad de PTEN se precisa de la inactivación de los dos alelos. Además de la mutación del propio gen, suele darse la pérdida de heterocigosis o la silenciación por hipermetilación del promotor.

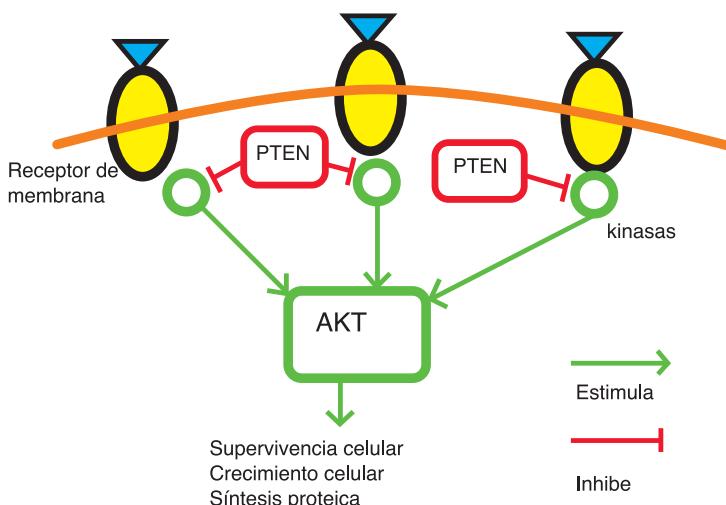


Figura 1: vía Akt.PKB

Inestabilidad de microsatélites

Una de las alteraciones más comunes en el CE endometrioide es la MIN (20-40%). Consiste en la alteración de genes de reparación de ADN (principalmente MLH-1, también MSH-2 y MSH-6) que dan lugar a mutaciones secundarias (fenotipo mutador) en zonas repetitivas de ADN llamadas microsatélites. En los casos esporádicos lo más común es la hipermethylación de MLH-1, que produce la inactivación del gen y el subsiguiente desarrollo de MIN. Si los microsatélites se localizan en zonas no codificantes del genoma, su mutación es sencilla. El problema surge cuando los microsatélites alterados están incluidos en zonas codificantes del ADN y alteran su funcionamiento, como por ejemplo BAX (gen supresor tumoral implicado en la apoptosis).

k-ras

La activación de los protooncogenes de la familia ras es la mutación dominante más frecuente en los cánceres humanos –por tanto, poco específico del cáncer endometrioide-. Son proteínas de la membrana de unión a GTP implicadas en la transducción de señal al núcleo. En el funcionamiento celular normal, la estimulación de ras produce la fosforilación de GDP a GTP, que a su vez activa la vía MAP cinasa, generándose factores de transcripción nuclear. Esta vía se controla mediante las proteínas GAP (proteínas activadoras de la GTPasa), que defosforilan GTP a GDP. Cuando ras muta, las GAP no pueden unirse de forma satisfactoria al complejo ras-GTP y defosforilarlo, por lo que se perpetúa el estímulo y, por tanto, la transcripción (figura 2).

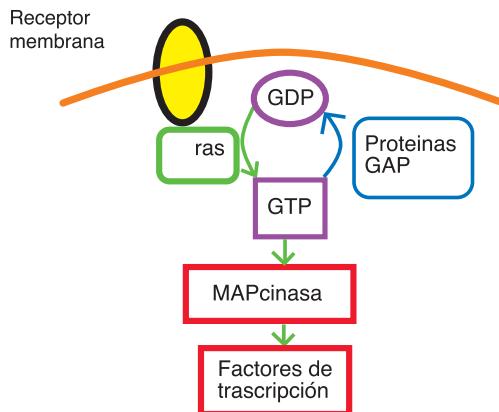


Figura 2: ras

CTNNB1 / β -catenina (vía Wnt-betacatenina)

La mutación del gen CTNNB-1 que produce acúmulo de β -catenina nuclear está presente en el 15-30% de los cánceres de endometrio endometrioides. β -catenina, unida a e-cadherina, forma complejos relacionados con elementos de la membrana celular implicados en la adhesión celular (vía Wnt). Por otra parte, es un factor importante de transducción de señal. En condiciones normales, la cantidad excedente de β -catenina citoplasmática es degradada por

proteínas codificadas por el gen APC. La concentración citoplasmática de β -catenina puede aumentar por disminución de e-cadherina (que aumenta la proporción libre), aumento de producción de β -catenina que supere la capacidad de su degradación o mutación de β -catenina que altere su unión a las proteínas de APC, impidiendo su degradación. La β -catenina excedente se transloca al núcleo celular, donde actúa como factor de transcripción de diversos genes, como el de la ciclina D1 y c-myc. Estos, a su vez, provocan que la célula entre en el ciclo celular y promueven su división (figura 3). Mediante técnicas de inmunohistoquímica puede teñirse la β -catenina intranuclear (foto 3)

La mutación del gen CTNNB1 no está asociado a la pérdida de PTEN, MIN (+), ni mutación de k-ras.

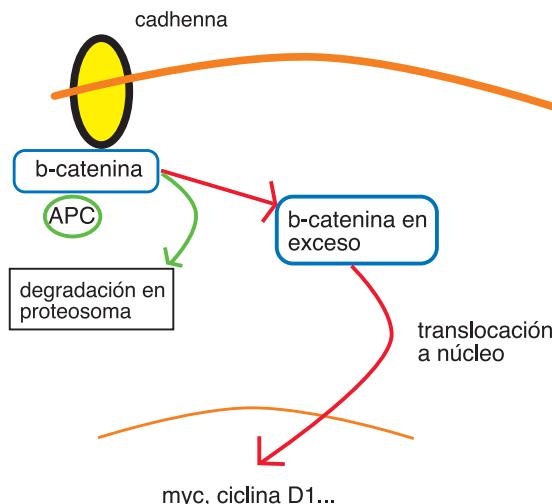
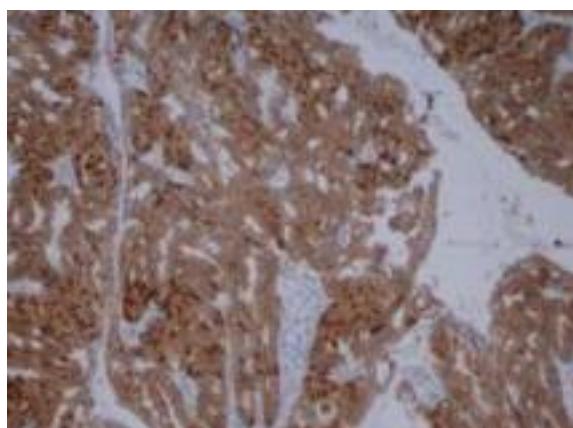


Figura 3: vía Wnt/b-catenina



p53

El gen p53 está localizado en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13.1). En condiciones normales permanece expectante, pero la lesión del ADN o la hipoxia lo activan. p53 promueve la transcripción de factores que provocan la detención del ciclo celular, reparación de ADN y, en caso de que ésta no sea posible, la senescencia o apoptosis celular. Este guardián del genoma es la diana más frecuente de las alteraciones genéticas del cáncer humano. Cuando se mutan ambos alelos, la proteína no puede unirse al ADN alterado y la célula mutada no encuentra impedimento alguno para proliferar. El gen p53 está mutado en el 90% de los CE serosos y en el 10-20% de los endometrioides, que suelen ser de alto grado.

Existe evidencia sobre la progresiva adquisición de alteraciones moleculares en el desarrollo del carcinoma endometrioides. La mayoría de las alteraciones ocurren de forma precoz, pero no se sabe cuáles son los asociados con la transformación maligna. Es conocido que el número de alteraciones aumenta a medida que se produce el desarrollo hacia carcinoma y aumento del grado histológico.

FACTORES PRONÓSTICOS

Los principales factores pronósticos del carcinoma de endometrio son el tipo histológico, el grado y el estadiaje quirúrgico.

Tipo histológico

Como se ha dicho previamente el tipo endometrioides o tipo I es de buen pronóstico. Por el contrario, el tipo seroso, el de células claras y el tumor mülleriano mixto maligno son de mal pronóstico.

Grado histológico

Los carcinomas endometrioides se clasifican clásicamente según el porcentaje de componente sólido del tumor (sin incluir las áreas de diferenciación escamosa): a mayor pérdida de arquitectura glandular, mayor componente sólido y mayor grado. Cuando el componente sólido es menor del 5% (estructura glandular conservada en el 95%), se dice que es de grado I. Si es sólido en un 5-50%, se dice que es de grado II. Por último, si es sólido en más del 50%, se considera grado III (tabla 6). En el caso de marcada atipia celular, mayor que la esperada para el grado arquitectónico, se incrementa el grado un punto.

Los carcinomas serosos, de células claras, indiferenciados y escamosos puros son considerados de alto grado y no se gradúan.

Tabla 6: Grado histológico

<i>Grado</i>	<i>Componente sólido</i>
I	$\leq 5\%$
II	6-50%
III	$> 50\%$

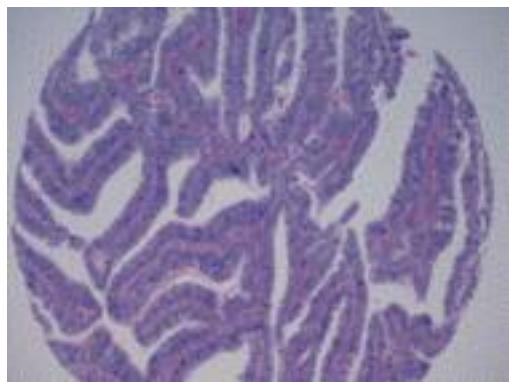


Foto 1: CE endometrioid grado I

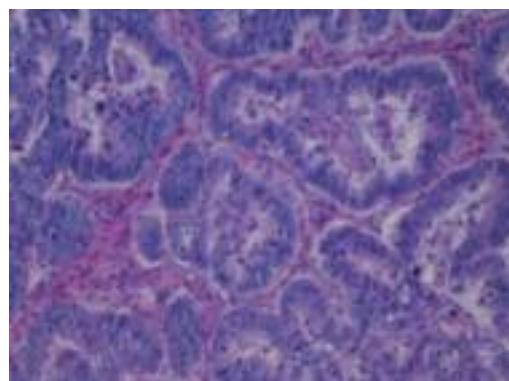


Foto 3: CE endometrioid grado II

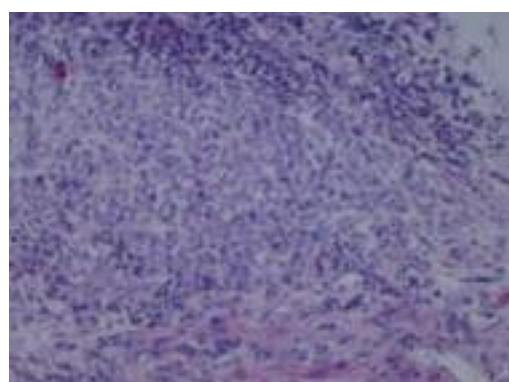


Foto 4: CE endometrioid grado III

Estadiaje quirúrgico

Existen dos estadiajes quirúrgicos: el de la FIGO y el TNM.

El estadiaje de la FIGO (tabla 7) clasifica los carcinomas de endometrio en 4 estadios. El estadio I es el confinado a cuerpo uterino: IA limitado a endometrio, IB si invade menos del 50% del grosor del miometrio y IC si invade más del 50%. Cuando afecta al cérvix, se clasifica como estadio II: IIA si afecta a glándulas de endocérvix y IIB si afecta al estroma. Se considera estadio III cuando existe afectación de resto de órgano genital o ganglios proximales: IIIA si existe afectación de serosa o anejos o si la citología es positiva, IIIB se extiende a la vagina y IIIC si las adenopatías proximales (pélvicas y/o paraórticas) son positivas. Por último, si la enfermedad se extiende a órganos pélvicos no ginecológicos o fuera de la pelvis, se considera grado IV: IVA si afecta a vejiga y/o intestino; y IVB si existen metástasis a distancia, incluyendo ganglios linfáticos abdominales e inguinales.

Tabla 7: Estadiaje quirúrgico FIGO de CE

I	IA	Limitado a endometrio
	IB	Invasión < 1/2 miometrio
	IC	Invasión > 1/2 miometrio
II	IIA	Glándulas de endocérvix
	IIB	Estroma de cérvix
III	IIIA	Afectación serosa, afectación anexial, citología (+)
	IIIB	Afectación de vagina
	IIIC	Ganglios pélvicos y/o paraórticos (+)
IV	IVA	Afectación vejiga, intestino.
	IVB	Metástasis a distancia. Ganglios abdominales y/o inguinales (+).

La clasificación TNM clasifica los tumores según tamaño, afectación ganglionar y presencia de metástasis. Al comparar las dos clasificaciones, lo destacable es que Tis corresponde a in-situ, un estadio IIIC (ganglios pélvicos y/o paraórticos positivos) es equiparable a T1-3b N1 M0. El estadio IVA se corresponde con T4. Por último, si existen metástasis, la FIGO lo clasifica como estadio IVB, así como el TNM, como T1-4 N0-1 M1 (tabla 8).

ce

Tabla 8: Correlación de estadiajes FIGO y TNM para CE

FIGO	TNM	N	M
T			
0 Tis			
I IA	T1a	NO	MO
IB	T1b	NO	MO
IC	T1c	NO	MO
II IIA	T2a	NO	MO
IIB	T2b	NO	MO
III IIIA	T3a	NO	MO
IIIB	T3b	NO	MO
IIIC	T1-3b	N1	MO
IV IVA	T4	Cualquier N	MO
IVB	cualquier T	Cualquier N	M1

OPCIONES TERAPÉUTICAS

La mayoría de los cánceres de endometrio son diagnosticados de forma temprana, por lo que la cirugía resulta curativa en un porcentaje elevado de casos. La radioterapia (RT), hormonoterapia (HT) y quimioterapia (QT) son otras opciones, pero de segunda línea.

Cirugía

Debe ser reglada, ya que, debe servir para realizar el estadiaje quirúrgico y valorar el pronóstico y la necesidad de terapias adyuvantes.

Toda cirugía del CE debe incluir:

- Lavados de abdomen y pelvis para estudio citológico.
- Exploración de epiplón, diafragma, peritoneo, fondo de saco y anejos. Se realizan biopsias de formaciones sospechosas.
- Histerectomía total extrafascial + doble anexectomía, previa oclusión de las trompas.
- Omentectomía, en caso de tipo seroso.
- La realización de la linfadenectomía es controvertida. Algunos autores recomiendan su realización en caso de que existan factores que indiquen un elevado riesgo de afectación ganglionar. Otros recomiendan la realización de linfadenectomía pélvica sistemática y valorar de forma individualizada la extensión a paraaórticos. Por último, los hay que la realizan de ambas localizaciones de forma sistemática. En nuestro servicio se opta por la primera de las opciones. La pieza quirúrgica es enviada para estudio anatopatológico intraoperatorio, evaluándose la invasión miometrial, extensión a canal

cervical y, si es posible, el tipo y grado histológico. Valorando los datos del estudio anatomo-patológico y de los hallazgos quirúrgicos se debe realizar linfadenectomía en caso de:

- Invasión del > 1/2 del miometrio.
- Afectación de istmo-cérvix.
- Afectación extrauterina.
- Ganglios sospechosos por aspecto y tamaño.
- Tumores de grado histológico III y tipo seroso, células claras o carcinosarcoma (tumor mülleriano mixto maligno).

Radioterapia

La radioterapia (RT) adyuvante (o postoperatoria) disminuye la tasa de recidivas locales y regionales, pero no está demostrado que aumente la supervivencia. Por ello su indicación se establecerá a partir del riesgo de recidiva local, que depende del grado, invasión miometrial, afectación de ganglios linfáticos, tamaño tumoral y localización y comorbilidad de la paciente.

En los casos inoperables se puede considerar la RT radical.

A continuación se resumen las indicaciones de RT en CE (según la SEGO):

- Hasta IIIA RT externa (excepto IAGI y IBGI, es decir, grado I que se limita a endometrio o invade menos del 50% del miometrio).
- IIIB y IIIC (vagina, ganglios pélvicos y/o paraórticos): se debe añadir braquiterapia a la RT externa.
- En estadio IV su uso es paliativo.

Hormonoterapia

Los fármacos más utilizados son los gestágenos a altas dosis, como el acetato de medroxiprogesterona y el acetato de megestrol. Su uso en enfermedad avanzada supone una respuesta en el 30-40% de los casos. Las pacientes con tumores bien diferenciados con receptores de progesterona positivos son las que mejor respuesta desarrollan.

Su uso está indicado en los siguientes casos:

- Estadio III: se administrarán progestágenos durante 1 año en los tumores bien diferenciados receptores positivos.
- En el caso de enfermedad diseminada: es la opción de primera línea, en aquellas pacientes con tumores bien diferenciados, receptores positivos.

Quimioterapia

Los quimioterápicos más activos frente al CE son los derivados del platino, las antraciclinas, la ifosfamida y, más recientemente, en topotecán. En general su eficacia es discreta. El grupo de tumores tipo seroso, por su comportamiento similar al cáncer de ovario, podría beneficiarse, sin que esto pueda afirmarse con datos objetivos. Su utilidad queda reservadas a casos avanzados y refractarios a la hormonoterapia.

SUPERVIVENCIA

Según la FIGO la supervivencia a los 5 años para el estadio I es del 90% (IA 93,8%, IB 95,4% y IC 75%), en el caso del II, del 83% y desciende al 43% para el estadio III. No obstante, debe recordarse que el pronóstico depende, a su vez, del tipo y grado histológicos.

Para finalizar, y resumiendo, el CE es la patología maligna más frecuente del tracto genital femenino en los países desarrollados. Es una patología de la peri-posmenopausia, puede estar relacionada con una situación de hiperestrogenismo crónico y suele debutar con metrorragia. La mayoría de los casos se diagnostican en un estadio precoz, en el que la cirugía es curativa. Durante el acto quirúrgico se debe realizar una cirugía reglada que incluya valoración intraoperatoria del útero, pero está en entredicho la realización de linfadenectomía por sistema o a partir de los hallazgos intraoperatorios. Aunque en general es una patología con una supervivencia aceptable, se debe recordar que existen dos grupos bien diferenciados en cuanto a comportamiento biológico y supervivencia: el tipo I o endometrioide, de buen pronóstico y el tipo II, cuyo prototipo es el seroso, de peor pronóstico. En investigaciones realizadas, se han hallado diferencias entre estos grupo a nivel de las alteraciones moleculares adquiridas, pero no se sabe cuáles de ellas son las que aportan el carácter maligno a las células tumorales. Son precisas más investigaciones para esclarecer la cascada de alteraciones que suceden en la carcinogénesis, y así comprender el comportamiento tumoral y ensayar nuevas terapias curativas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chen LM. Clinical features and diagnosis of endometrial cancer. UpToDate 2007.
2. Plaxe SC. Staging, treatment and follow-up of endometrial cancer. UpToDate 2007.
3. Management of endometrial cancer. ACOG practice bulletin volumen 106, number 2, august 2005.
4. Carcinoma de endometrio. Protocolo de la SEGO 2005.
5. Precursores del cáncer de endometrio. Protocolo de la SEGO 2000.
6. Ecografía en oncología ginecológica. Protocolo de la SEGO 2005.
7. Bases para la estadificación clínico-quirúrgica en ginecología oncológica. Protocolo de la SEGO 2005.
8. Bases para el uso terapéutico de las radiaciones ionizantes en ginecología. Protocolo de la SEGO 1995.

9. Bases de la quimioterapia en ginecología oncológica. Protocolo de la SEGO 2005.
10. Protocolo del Hospital Donostia para el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de endometrio.
11. Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Archieve* (2004) 444:213-223.
12. Patología estructural y funcional Robbins.
13. Novak´s gynecology. 13th edition. Ed: lippincott Williams &Wilkins.
14. Matias-Guiu X. Carcinoma de endometrio. Patología y alteraciones moleculares. 13er curso de patología del Hospital Donostia.

GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE MAMA

Marina Navarro

INTRODUCCIÓN

Teniendo en cuenta el aumento de la detección del cáncer de mama en estadios precoces, se debe plantear la posibilidad de eludir una linfadenectomía axilar con el fin de disminuir la morbilidad secundaria al posible linfedema crónico. Hay estudios que muestran una tasa de prevalencia entre el 5-16% de afectación ganglionar en tumores T1a, y otros estudios que muestran una tasa de recaída del 2% en tumores T1a tratados sin disección ganglionar.

El ganglio centinela (GC) es el primer ganglio donde drena el tumor y por tanto la primera estación donde el cáncer puede diseminarse. Existe la posibilidad de que exista más de un ganglio centinela y éste puede estar ubicado en la axila, cadena mamaria interna o bien en el sistema linfático intramamario. En aquellos casos que no muestran signos de afectación ganglionar es donde debemos demostrar el grado de afectación microscópico. Ha de ser una técnica que demuestre factores de predicción elevados con mínimos falsos positivos y sobre todo mínimos falsos negativos.

Requiere una colaboración estrecha entre cirujanos, patólogos, oncólogos, radiólogos y recursos suficientes para llevar a cabo la técnica y poder interpretar los resultados.

Sin embargo la biopsia selectiva del GC (BSGC) no está exenta de controversias como el criterio de selección de los pacientes, la técnica quirúrgica, los métodos de análisis histopatológico y el significado de las micrometástasis y las células tumorales ocultas.

VACIAMIENTO GANGLIONAR AXILAR (VGA)

El conocimiento del estado de los ganglios axilares es el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama y es particularmente relevante para la decisión de la terapia adyuvante.

La diseminación metástásica es progresiva desde los ganglios proximales a los distales y por ello el tratamiento clásico de los tumores infiltrantes ha sido el VGA de los tres niveles de Berg. Debe incluir al menos 10 ganglios, suficiente para una estadificación correcta en el 97% de las pacientes.

Las complicaciones precoz son infecciones por estafilococo o estreptococo, hematomas, necrosis cutáneas y cuerdas cutáneas por contractura de la piel. La más frecuente son los seromas, que están en relación con la extensión del VGA y con la movilización precoz.

Las complicaciones tardías son los trastornos funcionales del hombro (17%), el síndrome doloroso (4%) por neurinoma del n. intercostal, cicatriz contráctil o recidiva. La más importante es el linfedema (11-27%) cuya incidencia es proporcional a la extensión del VGA y todavía mayor si se asocia RT.

Las complicaciones intraoperatorias son las lesiones vasculares, las lesiones pleurales (en relación a la MI) y las lesiones nerviosas. Es típico el adormecimiento en la cara interna del brazo por sección del n. intercostohumeral. La lesión del n. torácico largo produce parálisis del m. serrato; la lesión del n. dorsal ancho produce escápula alada por atrofia del músculo.

GANGLIO CENTINELA

La detección de un GC negativo permite una estadificación segura en la mayor parte de las pacientes. El 70% de las mujeres con NO clínico se pueden beneficiar de la BSGC disminuyendo la morbilidad axilar.

Por tanto el GC aporta información pronóstica, ofrece datos para la decisión del tratamiento complementario y permite un control local de la enfermedad en la axila.

El valor predictivo del GC no solo depende de su correcta identificación sino de la uni o multifocalidad del tumor primario, de la posibilidad de metástasis “en salto” a otros ganglios posteriores al centinela y del protocolo utilizado para el estudio intraoperatorio. Ello explica en parte la gran variación en la tasa de FN referida en la literatura (0-24%).

Indicaciones y contraindicaciones

Las indicaciones clásicas serían tumores unifocales con tamaño inferior a 3 cm y NO, así como el carcinoma ductal in situ (CDIS) tipo comedo o de alto grado extenso.

Las contraindicaciones serían las pacientes con axila clínicamente positiva (ya que el radiocoloide puede ser bloqueado por invasión del tumor por los linfáticos aferentes), alergia al radiotrazador o colorante, el embarazo, tumor primario inflamatorio, tumor localmente avanzado o mayor de 5 cm, gran lecho quirúrgico y carcinoma multicéntrico. Como contraindicaciones relativas, la existencia de cirugía axilar previa, mamoplastia de aumento con incisión axilar o reducción mamaria reciente.

Técnica

Las diferentes técnicas de identificación son:

- 1- Inyección de 3-5 ml de azul de isosulfán alrededor del tumor o de la cavidad si previamente ha sido escindido. Tras 5 minutos de realizar la incisión axilar. Es una técnica simple y barata que puede conseguir tasas de detección altas, con el inconveniente de que no permite identificar ganglios en el territorio de la mamaria interna (MI) o de cadenas extraaxilares.
- 2- Sustancia coloide marcada con tecnecio 99, se inyecta en el parénquima mamario directamente en el caso de tumores palpables o con métodos de localización radiológicos ante lesiones no palpables. Para considerar el GC con respecto a los demás ganglios se precisa una señal 10 veces superior. Durante la intervención se rastrea con una gammacámara localizando dicha señal. Como inconveniente, esta técnica es cara y se necesita colaboración estrecha con el servicio de medicina nuclear, requiere aprendizaje del método, hay fallos de técnica en los que influye el tamaño de la partícula coloidal, el lugar de la inyección, la posición del paciente y el uso de anestésico local.
- 3- Técnica combinada con azul de isosulfán y Tc 99, con inyección de Tc99 horas antes y de azul minutos antes de la intervención. Se ha asociado con una menor tasa de falsos negativos.

Se considera ganglio centinela donde la gammasonda detecte más radioactividad o aparezca teñido de azul, o afluja a él un conducto azulado.

La inyección puede ser:

- Vía subareolar e intradérmica: resulta más fácil identificar el GC pero identifica con menor precisión los sitios reales de drenaje tumoral.
- Vía intratumoral o peritumoral: identifica con mayor precisión los sitios reales de drenaje axilar del tumor. Como inconvenientes, no identifica los conductos aferentes y tiene una tasa menor de localización del GC.

Las complicaciones de la técnica comprenden alergia al contraste (1,5%), posibilidad de dos cirugías, linfedema (0-3%) y falsos negativos (5-7%).

Los falsos negativos son un problema inherente a la propia técnica, a las vías de disseminación linfática, a la obstrucción de los conductos linfáticos por émbolos tumorales y al error en la inyección del contraste radioisótopo o colorante.

Se puede aumentar la tasa de detección con la utilización sistemática de IHQ para citoqueratinas y técnicas de PCR.

Existen factores dependientes de la paciente que disminuyen la tasa de detección como la edad (en mujeres mayores de 50 años hay mayor deterioro del flujo linfático), la obesidad (se cree que por fagocitosis del trazador) y la localización del tumor (detección 4-5 veces superior en CSE).

Validación de la técnica

La validación de la técnica antes de abandonar el VGA sistémico deberá recoger resultados sobre 50 casos por cirujano, o 30 en caso de formación tutelada, con una tasa de identificación mayor del 85% y una incidencia de falsos negativos menor del 5%. Durante esta fase la biopsia del GC es seguida de VGA. Posteriormente se identifican los datos concernientes a identificación, sensibilidad, especificidad y falso negativo.

Examen anatomo-patológico

El examen anatopatológico intraoperatorio se puede realizar con improntas para HE, estudio inmunohistoquímico con técnica rápida o cortes por congelación. Se recomiendan las 2 primeras.

En el estudio AP diferido se hacen cortes seriados para tinción con HE y se reservan cortes para estudios inmunohistoquímicos con citoqueratinas si los previos con HE son negativos.

El ganglio positivo se define como:

- Metástasis: mayores de 2 mm.
- Micrometástasis: entre 0,2 y 2 mm.
- Células tumorales ocultas: menores de 0,2 mm.

Interpretación de resultados

- GC positivo: se realizará vaciamiento ganglionar completo. Más del 67% de las pacientes con GC positivo tendrán enfermedad residual en la axila. En un 40-60% el GC es el único ganglio afectado.
- GC no identificado: se realizará VGA. Se considera que existe una afectación masiva del ganglio bloqueando la entrada del trazador.
- Micrometástasis: aunque intuitivamente parece que el hallazgo de micrometástasis podría empeorar el pronóstico, los estudios no son concluyentes.

El impacto de las metástasis axilares ocultas fue descrito inicialmente por el International Breast Cancer Study Group en mujeres en las que se había realizado un VGA. Realizaron una revisión de las secciones de HE negativas y encontraron metástasis ocultas en 83 de las 921 mujeres (9%). Las que presentaban metástasis ($>2\text{mm}$) tenían un disminución de la supervivencia; en cambio, el grupo que presentaba micrometástasis ($< 0,2\text{ mm}$) no se asoció con una supervivencia menor.

Ante la aparición de micrometástasis se debe practicar VGA salvo que forme parte de un estudio prospectivo.

- Aparición de células tumorales ocultas en GC: no existe evidencia en su significado por lo que actualmente no hay indicación de un VGA.

- GC positivo en la mamaria interna: las metástasis en la cadena MI son aproximadamente del 10% cuando los ganglios axilares son negativos. La técnica puede detectar metástasis en aproximadamente el 43% dependiendo del volumen del coloide, de la técnica de inyección, de la localización del tumor primario (mayor detección en los tumores profundos) y de la dificultad de identificación por interferencia del tumor primario. Suelen ser tumores mayores de 2 cm. La afectación de la MI tiene valor pronóstico en la supervivencia; cuando además está afectada la cadena axilar el pronóstico es peor. Actualmente la indicación es la realización de VGA.
- GC positivo en ganglio intramamario: Los ganglios intramamarios están presentes en el 1-28% de las mujeres con cáncer de mama, y si éstos presentan metástasis hay una alta probabilidad de afectación de la cadena ganglionar axilar. Por esta razón se recomienda VGA en estas mujeres.

Técnica de biopsia de GC en situaciones especiales

- Cáncer de mama en el varón: la mayoría de las publicaciones son en mujeres. La ASCO refiere que aunque no existen datos específicos sobre esta técnica, en hombres podría ser aceptable la realización de la misma.
- Cáncer de mama inflamatorio: Muchos estudios contraindican la realización del GC en este tipo de canceres, por lo que no disponemos de datos suficientes. En el caso del cancer inflamatorio la tasa de FN debería ser más alta por la presencia de conductos obstruidos y por tanto drenaje subdérmico alterado. La ASCO desaconseja el uso de la técnica.
- Tumor localmente avanzado: En una serie de 51 pacientes con BSGC seguida de VGA, la tasa de identificación fue del 65-94% a mayor experiencia, solamente hubo un 6% de FN. En contraposición otros estudios sugieren una alta tasa de FN cuando la BSGC se realiza trás QT neoadyuvante. Además, dado que la QT erradica focos de enfermedad en la axila, se perdería la potencial información pronóstica para planear el tratamiento. La ASCO concluye que no hay suficiente información actualmente para realizar la técnica.
- Enfermedad multicéntrica: Es una contraindicación clásica para la realización de GC. En una serie de 19 mujeres con cancer multicéntrico (en 16 afectando a 2 cuadrantes y en 3 afectando a 3 cuadrantes) se practicó BSGC con inyección subareolar y posteriormente VGA. En todos los casos el GC predijo el estado de los ganglios axilares. 9 pacientes no tuvieron afectación en GC ni en el resto de los ganglios y no hubo FN en las pacientes con ganglios axilares positivos. La ASCO recomienda que la biopsia del GC es aceptable utilizando esta técnica.
- Carcinoma ductal in situ: no son candidatas a excepción de las que presenten en CDIS extenso de alto grado, de tipo necrótico ó comedo. El hallazgo de micrometástasis o células tumorales ocultas en estas pacientes no implica evidencia de enfermedad invasiva.
- Embarazo: la seguridad de la BSGC en las gestantes no ha sido evaluado, por lo que la ASCO desaconseja la realización de la técnica.

BIBLIOGRAFÍA

1. UPTODATE. Management of the regional lymph nodes in breast cancer.
2. Master universitario en patología mamaria-senología. Universitat de Barcelona.

PSEUDOMIXOMA PERITONEAL

Marina Navarro

DEFINICIÓN

El Pseudomixoma peritoneal (PP) es un término clínico que se utiliza para describir el hallazgo de abundante material gelatinoso o mucoide en la pelvis y cavidad abdominal. El moco puede ser acelular o contener células epiteliales mucinosas. La ascitis mucinosa, presencia de fluido mucoso flotando en la cavidad peritoneal, casi nunca precede al pseudomixoma peritoneal.

Las áreas de pseudomixoma peritoneal deben ser examinadas histológicamente, informando del grado de atipia (benigno, borderline o maligno) de las células epiteliales presentes así como de la infiltración mucinosa o no de los tejidos.

ORIGEN DEL PSEUDOMIXOMA PERITONEAL

En las mujeres, habitualmente el pseudomixoma peritoneal ha sido interpretado como diseminación de un tumor mucinoso ovárico (TMO). Actualmente hay una fuerte evidencia de que el TMO asociado con PP es en la mayor parte de los casos metastásicos por lo que previo a establecer un diagnóstico de TMO borderline o carcinoma en estadios II y III se debe excluir un origen primario en el apéndice u otra localización del tracto gastrointestinal.

En la literatura, existe un gran debate acerca del origen del PP por varias razones:

- Un TMO primario puede romperse, produciendo una diseminación de moco en la cavidad abdominal.
- Es habitual la aparición sincrónica de un tumor mucinoso de ovario y apendicular.
- El apéndice con un tumor mucinoso con PP puede estar obliterado por la gran cantidad de material mucoso y asociar fibrosis. En estos casos, la detección del tumor apendicular primario resulta difícil o casi imposible.

- Los TMO asociados a PP pueden ser grandes y clínicamente evidentes, simulando un TMO primario tanto macroscópica como microscópicamente.

Por la combinación de estos factores ha sido frecuente la determinación del tumor mucinoso de ovario como primario.

Estudios recientes de morfología, inmunohistoquímica y biología molecular han aportado evidencias de que casi todos los casos de pseudomixoma peritoneal tienen su origen en un tumor mucinoso apendicular y que la afectación ovárica es secundaria.

MORFOLOGÍA

Los TMO asociados a PP comparados con los TMO primarios no asociados a PP, son más pequeños, bilaterales, afectan a la superficie y corteza superficial, y presentan pseudomixoma ovárico.

Por el contrario, los TMO borderline y los carcinomas mucinosos bien diferenciados primarios, son de mayor tamaño, unilaterales, confinados al estroma ovárico sin afectación de la superficie y presentan una mayor proliferación del epitelio mucinoso sin pseudomixoma ovárico.

INMUNOHISTOQUÍMICA

Los TMO asociados a PP presentan el mismo fenotipo inmunohistoquímico (cytokeratin (CK) 7/20) que los tumores apendiculares (aproximadamente el 80% son CK7-negativo y la mayoría CK20-positivo). Este immunofenotipo es diferente al que presentan los TMO primarios no asociados con PP, que son mayoritariamente CK7-positivo y de forma variable CK20-positivo.

GENÉTICA MOLECULAR

Los estudios de genética molecular han demostrado idéntica mutación del gen *k-ras* en los tumores apendiculares y ováricos sincrónicos asociados a PP.

Junto con los datos morfológicos e inmunohistoquímicos, la mutación de *k-ras* apoya la teoría de que el pseudomixoma peritoneal es un proceso clonal de origen apendicular. Este concepto está apoyado por estudios posteriores que muestran que la rotura de un TMO primario no se asocia con la aparición de PP.

Una rara excepción a esta teoría del origen apendicular del PP es la aparición de un tumor mucinoso en el seno de un teratoma quístico maduro asociado a PP. Los TMO en esos casos son histológicamente similares y presentan el mismo perfil inmunohistoquímico para CK7 y CK20 que los casos de PP de origen apendicular.

Cuando en la intervención quirúrgica de un tumor ovárico aparece un PP la primera posibilidad a estudiar es la diseminación de un tumor primario apendicular por lo que es obligatoria la realización de una apendicectomía y un examen intraoperatorio del apéndice.

En vista de estos datos que apoyan el origen apendicular se debería informar el tumor ovárico como extensión secundaria o metástasis ovárica, y no deberían definirse con los mismos términos utilizados para los tumores ováricos primarios (cistoadenoma, borderline, baja malignidad o proliferación atípica). De esta manera se evitará la confusión acerca del origen de los mismos.

En los casos en los que no se ha realizado apendicectomía, pero las características morfológicas e inmunohistoquímicas apoyan el origen apendicular, la necesidad de una posterior apendicectomía vendrá determinada por los factores clínicos.

INFORME DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

El informe de anatomía patológica se basa en el estudio morfológico de las células epiteliales presentes en el moco.

La presencia o ausencia de células tumorales en el moco peritoneal y las características citológicas están en relación con el pronóstico. Algunos autores proponen el término "Diseminación peritoneal mucinosa" para los casos en que el PP muestra células epiteliales de apariencia benigna o borderline. Los pacientes con estos hallazgos tienen un curso clínico benigno.

El PP con células epiteliales malignas se ha denominado "Carcinomatosis peritoneal mucinosa" y el curso clínico es fatal.

Desde el punto de vista histológico no se realizará estudio morfológico del tumor mucinoso de ovario ya que en la mayoría de los casos va a tratarse de un tumor metástatico de origen apendicular o colónico realizándose la gradación morfológica sobre éste.

CONCLUSIONES

1. Pseudomixoma peritoneal es un término clínico. No es un diagnóstico histológico.
2. No es posible realizar un diagnóstico histológico sin el conocimiento por parte del patólogo de la evidencia clínica de pseudomixoma peritoneal.
3. Cuando se evidencia un pseudomixoma peritoneal debe realizarse siempre una apendicectomía que se remitirá intraoperatoriamente para la realización de un examen histológico.

Seidman y Kurman presentan un artículo titulado "**Adenocarcinomas mucinosos de ovario: incidencia en la práctica de un nuevo método de mejora del diagnóstico intraoperatorio**". (The American Journal of Surgical Pathology. 2003)

Para ello revisan una serie de 124 casos de carcinoma de ovario y aplican los criterios histológicos actuales de no invasión y metástasis de los carcinomas mucinosos.

Concluyen que en su estudio la incidencia de carcinoma es menor (2,4%) que la publicada en la actualidad (entre un 6-25% con una media de 12%).

En las mujeres con carcinoma mucinoso diseminado de origen desconocido, generalmente se considera el ovario como primera opción al realizar el diagnóstico diferencial. Los datos actuales sugieren que no es lo más adecuado. El hallazgo de un carcinoma mucinoso de ovario es raro, y cuando ésto ocurre es bastante grande y es difícil que pase desapercibido y se presente como una carcinomatosis mucinosa peritoneal.

Con un simple algoritmo basado en dos características (tamaño y lateralidad) clasifican correctamente el 90% de los TMO en primarios o metastáticos. Considera todos los TMO bilaterales como metastáticos y todos los unilaterales mayores o iguales de 10 cm como primarios.

Este algoritmo para clasificar a los carcinomas mucinosos en primarios y metastáticos puede ser muy útil durante la intervención, orientando la actitud quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mucinous borderline ovarian tumors: Points of general agreement and persistent controversies regarding nomenclature, diagnostic criteria, and behavior. Brigitte M, Ronnett, MD. Human Pathology. August 04.
2. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. Robert E, Scully MD.
3. Tumors of the ovary and peritoneum.
4. Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic analysis of 107 cases. Misraji, J, Joseph MD. The American Journal of surgical pathology. 2003.

SARCOMAS UTERINOS

Miren Arrue Gabilondo

Los sarcomas uterinos son tumores de origen **mesodérmico** relativamente raros. Constituyen menos del 4% de todas las lesiones malignas del útero. La incidencia es aproximadamente de 17 casos por cada millón de mujeres al año, que aunque baja, se asocia con una mortalidad muy elevada por el comportamiento tan agresivo que presentan.

CLASIFICACIÓN

La clasificación histológica de los sarcomas uterinos se basa en el **tipo celular** y el presunto **tejido de origen** del tumor. Según el tipo celular, los sarcomas pueden ser puros, es decir, pueden estar compuestos por un solo tipo celular, o por el contrario pueden ser mixtos, estarían compuestos por más de un tipo de células. Al mismo tiempo, si el tipo (puro) o los diferentes tipos celulares (mixto) que componen el tumor son todos propios del útero, tendremos un sarcoma homólogo, que suele ser lo más frecuente. Finalmente, cuando el tipo o diferentes tipos de células que componen el tumor provienen de otros tejidos ajenos al útero (por ejemplo músculo esquelético, cartílago, hueso...), tendremos un sarcoma heterólogo.

Existen diversas modificaciones de la clasificación de los sarcomas uterinos realizada por Ober en 1959. Uno de los más utilizados y a la vez más simplificados es el del Grupo de Oncología Ginecológica que clasifica estos tumores en cinco grandes grupos:

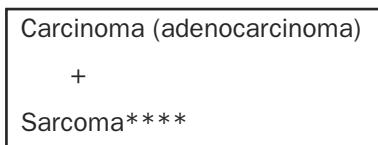
1. Sarcoma mulleriano mixto homólogo (antes llamado carcinosarcoma)
2. Sarcoma mulleriano mixto heterólogo (antes llamado sarcoma mesodérmico mixto)
3. Leiomiosarcoma
4. Sarcoma del estroma endometrial
5. Otros tipos de sarcoma

Sarcoma mulleriano mixto homólogo y heterólogo

Hoy en día ambos se llaman **indistintamente** carcinosarcomas. Son el tipo de sarcoma uterino más frecuente ya que constituyen alrededor del 45% de todos los sarcomas.

Como su nombre indica, al ser mixtos, están compuestos por al menos dos tipos de células diferentes; concretamente tienen un componente epitelial (carcinoma) y otro sarcomatoso. De todas formas, hay algunos autores y estudios que dicen que ambos componentes se originan de una única célula progenitora común y que la desdiferenciación es la que conlleva que aparezca el elemento sarcomatoso.

¿Célula Progenitora Común?



1. Sarcoma del estroma endometrial → HOMÓLOGO
2. Tejido ajeno al útero → HETERÓLOGO

El componente carcinomatoso es normalmente un adenocarcinoma de alto grado que puede ser endometrioide, seroso o de células claras; es menos frecuente que sea escamoso o indiferenciado. Como hemos comentado más arriba, el carcinosarcoma homólogo es más frecuente que el heterólogo y el componente sarcomatoso en los homólogos suele ser un sarcoma del estroma endometrial en la mayoría de los casos. De todas formas, el elemento sarcomatoso pueden constituirlo un leiomiosarcoma, fibrosarcoma o un histiocitoma fibroso (todos ellos derivados de tejidos propios del útero). Por el contrario, el componente sarcomatoso en un carcinosarcoma heterólogo puede ser un rabdomiosarcoma (derivado del músculo esquelético), un condrosarcoma (derivado del cartílago), osteosarcoma o liposarcoma; todos tejidos ajenos al útero.

Casi todos estos tumores aparecen después de la menopausia, a una edad mediana de 62 años. Hay una gran incidencia de los mismos en las mujeres afroamericanas. Estos tumores se encuentran a menudo acompañados de otras enfermedades como hipertensión, diabetes, asociados a la obesidad... La historia previa de radiación pélvica es también un factor de riesgo asociado a estos tumores, ya que se encuentra hasta en el 7-37% de las pacientes. Finalmente, el uso prolongado del tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama aumenta el riesgo general de todos los sarcomas, pero especialmente el de los carcinosarcomas. (el riesgo absoluto se estima en 0,17 por cada 1.000 mujeres tratadas)

El síntoma de presentación más frecuente es la hemorragia posmenopáusica, que se produce hasta en el 80-90% de los casos. Otros síntomas menos frecuentes son el dolor abdominopélvico, pérdida de peso y leucorrea en “agua de lavar carne”. La duración de los síntomas suele ser sólo de unos cuantos meses. Son tumores agresivos que tienden a formar grandes masas polipoideas que rellenan la cavidad uterina y se extienden por el canal endocervical. Por ello, a la exploración física hay un aumento del tamaño uterino en el 50-95% de los casos y puede observarse una tumoración polipoide dentro del conducto endocervical o haciendo protrusión a través del mismo hasta en el 50% de las pacientes. Es

frecuente que las masas polipoideas presenten aspectos prominentes de necrosis y hemorragia. Además en casi todos los casos existe invasión del miometrio de diversos grados. Las zonas más frecuentes de diseminación son la pelvis, los ganglios linfáticos, cavidad peritoneal, pulmones e hígado. Este patrón metastático sugiere que dichas neoplasias se diseminan por extensión local y mediante metástasis hacia ganglios linfáticos donde predomina el componente carcinomatoso del tumor, por lo que asemeja al adenocarcinoma endometrial. De todas formas el comportamiento de estos tumores es mucho más agresivo.

Leiomiosarcomas y Liomiomas de alta actividad mitótica

Suponen un tercio de todos los sarcomas uterinos. Como hemos visto, son tumores puros, compuestos por un solo tipo celular. Aparecen como grandes masas tumorales ($>10\text{cm}$) amarillentas, únicas y exhiben al igual que los sarcomas mullerianos áreas de hemorragia y necrosis. La masa puede crecer hacia la cavidad uterina, pero el epicentro se encuentra en el miometrio.

Los leiomiosarcomas y los leiomiosarcomas coexisten normalmente en el mismo útero, pero son entidades independientes. Los leiomiosarcomas son mucho menos frecuentes y no son hormonodependientes generalmente. Se estima que el 0,23% de los leiomiosarcomas degeneran a sarcoma. (0,13 a 0,81%)

La edad mediana de apariciones entre 43 a 53 años, en cierto grado, más baja que aquélla en la que se manifiestan otros sarcomas uterinos, y las pacientes premenopáusicas tienen mejores posibilidades de sobrevivir. Esta lesión maligna carece de relaciones con la paridad, y la incidencia de enfermedades acompañantes no es tan alta como en el caso de los sarcomas mullerianos o de los adenocarcinomas endometriales. Existe, al igual que en los carcinosarcomas, mayor incidencia entre las mujeres afroamericanas (se dice que puede duplicar o hasta triplicar la incidencia en comparación con las mujeres caucásicas de estos dos tipos de sarcomas uterinos) y el pronóstico es peor en las mismas. Los antecedentes de radioterapia pélvica, aunque también son frecuentes, lo son menos que en los sarcomas mullerianos (4%).

Los síntomas de presentación suelen ser también de breve duración (media de seis meses) e inespecíficos de la enfermedad: hemorragia vaginal, dolor o presión a nivel pélvico y percepción de una tumoración abdominopélvica. El dato físico principal es la presencia de una tumoración pélvica. Debe sospecharse el diagnóstico si ocurre aumento del tamaño rápido del útero, sobre todo en una mujer posmenopáusica.

Microscópicamente, la mayoría de los leiomiosarcomas tienen criterios de malignidad como hipercelularidad, necrosis, mitosis abundantes (más de 10 mitosis por 10 campos de gran aumento), atipias mitóticas, atipias celulares, bordes infiltrantes... Cuando estas características son claras, no existen dudas diagnósticas, pero a veces, cuando existe una atipia de menor grado, una menor actividad mitótica o una hipercelularidad no tan marcada, pueden existir dudas diagnósticas de los tumores de músculo liso: son tumores con características más preocupantes que los leiomiosarcomas benignos, pero que no cumplen criterios histológicos de los leiomiosarcomas y que su comportamiento también difiere de estos últimos.

Muchos autores creen que la **actividad mitótica** es el indicador único más fiable de potencial de malignidad, aunque el nivel exacto de actividad requerida para ello no está tan claro. La mayoría de los investigadores concuerdan en que los tumores con menos de 5 mitosis/10CGA suele comportarse de manera benigna (supervivencia de 98%), y que los que tienen más de 10mitosis/10CGA son francamente malignos y tienen mal pronóstico (supervivencia de 15%). Los tumores con 5 a 10 mitosis/10 CGA son menos definidos a este respecto, y muchos reaparecerán o harán metástasis (supervivencia de 42%).

Un estudio de gran tamaño de Stanford sugiere que el uso de tres criterios mayores (actividad mitótica, atipia nuclear y la presencia de necrosis) serviría para clasificar los tumores de músculo liso como de bajo y alto riesgo de malignización.

Otros autores sin embargo, usando estos mismos criterios del estudio de Stanford clasifican los tumores como entidades con nombre propio:

- Así, clasifican los leiomiomas con una actividad mitótica aumentada (>5 mitosis por 10 CGA) y sin atipia celular como leiomiomas benignos con actividad mitótica aumentada cuando aparecen en mujeres de menos de 35 años. Estos tumores tienen normalmente un comportamiento benigno, están bien circunscritos y suelen ser pequeños. Al igual que los miomas son hormonodependientes.
- Si estos mismos tumores aparecen en mujeres mayores de 35 años, se ha visto que no tienen un comportamiento tan predecible y se designan como tumores del músculo liso de significado incierto. Muchas de estas pacientes son tratadas con una histerectomía simple y tienen un mejor pronóstico que los leiomiosarcomas.
- Cuando los miomas únicamente presentan atipia celular (la presencia de células gigantes, con atipia moderada-severa) sin necrosis, ni aumento de la actividad mitótica se les llama leiomiomas atípicos o pleomórficos. Se consideran una variante de los miomas uterinos y presentan un alto porcentaje de curación con la cirugía.

A parte de la clasificación de los leiomiosarcomas según su conducta maligna, existe otra clasificación de estos tumores según las características *clínico-patológicas*. De esta forma, cabe destacar cinco variantes del leiomiosarcoma que son: la *leiomiomatosis intravenosa*, *leiomioma metastatizante*, *leiomioblastoma*, *leiomiomatosis peritoneal diseminada* y *leiomiosarcoma mixoide*. Esta última variante se caracteriza a simple vista por el aspecto gelatinoso y bordes circunscritos, pero al microscopio presenta un estroma mixomatoso, con abundantes atipias y alta actividad mitótica. Invade de manera extensa el tejido adyacente y los vasos sanguíneos. Es un sarcoma de comportamiento altamente maligno, por lo que debería considerarse un leiomiosarcoma de alto grado.

Sarcoma del estroma endometrial

Es al igual que el leiomiosarcoma un tumor puro, compuesto por un solo tipo celular, por células que aparecen en el estroma endometrial normal. Son tumores que se originan en el mismo endometrio y que pueden infiltrar el miometrio según crecen. Ocurren sobre todo en mujeres perimenopáusicas de 45 a 50 años de edad; cerca de la tercera parte ocurren en mujeres posmenopáusicas. No hay relaciones con la paridad, enfermedades acompañantes

o radioterapia pélvica previa. Estos tumores, a diferencia de los anteriores, rara vez ocurren en mujeres afroamericanas.

Al igual que los otros sarcomas, el síntoma principal es la hemorragia vaginal anormal. El dolor y la sensación de presión en el abdomen a causa de una tumoración pélvica que aumenta de tamaño son menos frecuentes. Algunas mujeres incluso, cursan de forma asintomática. La exploración pélvica suele revelar un aumento del tamaño uterino, acompañado en ocasiones de induración parametrial con consistencia tipo caucho.

Los sarcomas del estroma endometrial se clasifican en:

- **Benignos:** se llaman nódulos del estroma endometrial.
- **Malignos:** sarcoma del estroma endometrial propiamente dicho

El **nódulo del estroma endometrial** es una lesión solitaria que se amplía, que NO es infiltrativa y que se encuentra confinada al útero con bordes que indican presión, SIN invasión linfática o vascular, y por lo general con menos de tres figuras mitóticas/10CGA.

Los **sarcomas del estroma endometrial** malignos históricamente se han subdividido en otros dos grupos:

1. Bajo grado de malignidad (también llamado miosis del estroma endolinfático, término, hoy en día, en desuso): son tumores compuestos por células proliferativas del estroma endometrial que han infiltrado el miometrio, con una atipia citológica leve-moderada y menos de 10 FM/10CGA (normalmente 1-3).
2. Alto grado de malignidad (antes llamado también simplemente sarcoma del estroma): se diferencia del anterior por una tasa de mitosis igual o mayor a 10FM y atipia citológica moderada-severa. Desde el punto de vista clínico, presenta una evolución bastante más rápida.

Sin embargo, esta subdivisión hoy en día ya no se utiliza. El término sarcoma del estroma endometrial hace referencia a lo que antes sería un sarcoma de bajo grado. La mayoría de los sarcomas de alto grado están formados por células anaplásicas que no muestran ninguna evidencia de diferenciación estromal, por ello, algunos autores empiezan a creer que en realidad se trataría de un carcinosarcoma monofásico. Así pues, estos sarcomas que antes se consideraban de alto grado, hoy en día se designan en otra categoría aparte, en los **sarcomas uterinos indiferenciados**.

Adenosarcoma

Es un tumor uterino raro y mixto con un componente epitelial-glandular benigno y otro componente estromal maligno (sarcomatoso). Se presentan normalmente como masas sólidas polipoideas que se originan del fundus uterino y generalmente tienen bajo potencial de malignidad. Cursan con buen pronóstico, excepto la variante adenosarcoma con sobrecrecimiento sarcomatoso.

Antes se decía que era una variante poco frecuente de los sarcomas mullerianos.

DIAGNÓSTICO

Los estudios de imagen y los hallazgos clínicos no son específicos de los sarcomas. La ecografía, la RNM o el TAC no pueden distinguir entre sarcoma o mioma, cáncer de endometrio o linfoma.

Por ello, las pacientes que presenten un sangrado uterino anormal o ante la sospecha clínica o por imagen de lesión uterina, ha de realizarse primeramente una biopsia endometrial. Aunque el diagnóstico se sospeche en base a una biopsia endometrial anormal, el diagnóstico definitivo requiere la examinación del útero en su totalidad (HT).

ESTADIAJE

El estadiaje de los sarcomas es postquirúrgico y es el mismo que el establecido por la F.I.G.O. para el carcinoma de endometrio. Lo recordamos de forma simplificada:

Estadio I: enfermedad confinada al cuerpo uterino.

Estadio II: enfermedad que afecta al cérvix.

Estadio III: diseminación regional, confinada a los órganos pélvicos.

Estadio IV: diseminación más allá de la pélvis.

El estadiaje quirúrgico completo es especialmente importante en el carcinosarcoma porque estos tumores están más frecuentemente asociados a metástasis intraabdominales y retroperitoneales que los leiomiomas. Los carcinosarcomas infiltran precozmente los ganglios linfáticos regionales y los tejidos adyacentes, siendo también frecuente la invasión de los vasos sanguíneos y linfáticos peritumorales. Las metástasis linfáticas ganglionares según un estudio del G.O.G son del orden del 16% para los homólogos y del 20% para los heterólogos, en comparación con el 4% de los leiomiosarcomas. Hay pocos estudios que informen sobre la capacidad de afectación ganglionar de los sarcomas del estroma endometrial.

La extensión por vía hematógena, en especial a los pulmones y al hígado, es también frecuente y puede ocurrir en fases precoces de la enfermedad. Por ello, se recomienda la realización de un TAC torácico prequirúrgico en todos los pacientes en que se tenga ya el diagnóstico. Los hallazgos de esta prueba de imagen podrán o no modificar la decisión de la cirugía. Cuando el diagnóstico es postquirúrgico, lo más frecuente, también se recomienda la realización del TAC torácico posterior a la cirugía.

Para el estadiaje quirúrgico se recomienda HT+DA, lavados peritoneales para estudio citológico, extirpación de ganglios palpables y la biopsia de cualquier área sospechosa. En realidad, la extensión del estadiaje quirúrgico requerido es un tema controvertido, ya que depende también del tipo de tumor, por la diferente afinidad metastatizante de cada sarcoma, como hemos visto más arriba. Algunos oncólogos recomiendan la omentectomía y la excisión de ganglios paraaórticos de forma sistemática en todos los sarcomas.

La importancia de la linfadenectomía no está muy clara, porque aunque la presencia de afectación ganglionar tiene significado pronóstico, la linfadenectomía no ha mostrado ser de eficacia terapéutica: los resultados de las pacientes que se sometieron a linfadenectomía fueron comparables a las que no se les practicó la excisión ganglionar. Por ello, algunos au-

tores únicamente recomiendan la disección ganglionar en las mujeres en las que por la exploración clínica se sospeche su afectación.

TRATAMIENTO

Como hemos comentado, los sarcomas uterinos son tumores raros que tienen peor pronóstico que el adenocarcinoma endometrial del mismo estadio.

Cirugía

Se recomienda la histerectomía abdominal con doble anexectomía y la cirugía de estadiaje que se ha comentado más arriba (lavados peritoneales para citología y disección de ganglios paraaórticos) como tratamiento inicial de todos los sarcomas, sea cual sea su estadio en mujeres que no deseen más descendencia.

Si se quiere preservar la fertilidad, y siempre que se trate de un leiomiosarcoma de bajo grado o un tumor de músculo liso de significado incierto, se puede hacer únicamente histerectomía abdominal, preservando ambos anejos.

Terapia adyuvante

La radioterapia adyuvante, post-cirugía, parece conseguir un mejor control de la enfermedad local, aunque se desconoce su beneficio sobre la supervivencia. El uso de la quimioterapia neoadyuvante, es igualmente, de beneficio incierto.

Estadios I y II

Se recomienda la radioterapia pélvica para conseguir un mejor control local de la enfermedad en pacientes con carcinosarcoma, alto grado de leiomiosarcoma y sarcomas indiferenciados de estadios I y II. Hoy por hoy, se prefiere este tipo de irradiación (RT pélvica) en comparación con la irradiación corporal total en los carcinosarcomas, según el resultado de los pocos estudios que se van publicando sobre este aspecto.

En general, se recomienda no utilizar quimioterapia adyuvante en estos estadios de sarcoma uterino, aunque la verdad es que hay algunos autores que han publicado resultados de estudios que demuestran una mayor supervivencia con la quimioterapia.

Estadios III y IV

Se recomienda el uso de la quimioterapia en lugar de la RT en la mayoría de los pacientes con enfermedad avanzada. De todas formas, en casos seleccionados (pacientes con afectación ganglionar pélvica y ausencia de afectación de ganglios paraaórticos o peritoneo) y tras consentimiento informado del paciente, se recomienda el uso de la RT únicamente.

No hay consenso sobre el mejor régimen de la quimioterapia adyuvante. Normalmente se utilizan derivados del platino para las pacientes con carcinosarcoma y sarcomas indiferenciados (paclitaxel, doxorrubicina y cisplatino). Para el leiomirosarcoma se prefiere el uso combinado de docetaxel y gemcitabina

La hormonoterapia de rescate con megestrol acetato parece estar indicada en los sarcomas del estroma endometrial de los estadios III y IV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Classification, clinical manifestations, and staging of uterine sarcoma. Uptodate.
2. Sarcomas de útero. Protocolo SEGO.
3. Hassini A, Khemiri B. Uterine Sarcomas: clinical and therapeutic aspects. 10 cases. *J. Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006 Jun; 35(4):348-55
4. Ashraf-Ganjoei T, Behtash N. Low grade Endometrial Stromal Sarcoma of uterine corpus, a clinico-pathological and survey study in 14 cases. *World J. Surg Oncol.* 2006 Aug 9;4:50
5. Treatment of uterine sarcoma. Uptodate.

TUMORES OVÁRICOS “BORDERLINE” MUCINOSOS: CLASIFICACIÓN, CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y COMPORTAMIENTO

Arantzazu Murgiondo Hurtado de Saracho

INTRODUCCIÓN

Los tumores ováricos “borderline” o tumores de bajo potencial maligno, representan el 10-20% de los tumores epiteliales malignos del ovario; de estos, el 40% son mucinosos borderline. Se definen como tumores de bajo potencial maligno y presentan una proliferación epitelial de células mucinosas mayor que los tumores mucinosos benignos, pero sin invasión estromal.

Existen dos tipos de tumores mucinosos borderline, el de tipo intestinal (85-90%) y el de tipo endocervical (10-15%). Los de tipo intestinal suelen ser unilaterales (95%), grandes y multiloculados; presentan una cápsula lisa y los quistes están recubiertos por un epitelio mucinoso estratificado, de tipo intestinal. Los de tipo endocervical, por el contrario, también llamados de tipo mülleriano o seromucinosos, son bilaterales en un 40% de los casos; presentan una combinación de epitelio seroso (células ciliadas) y mucinoso de tipo endocervical.

A la hora del diagnóstico de estos tumores, es importante excluir los tumores mucinosos ováricos secundarios asociados a pseudomixoma peritoneal y a carcinomas mucinosos metastáticos con un patrón invasivo que puedan simular un tumor mucinoso “borderline”.

NOMENCLATURA DE LOS TUMORES OVÁRICOS MUCINOSOS BORDERLINE

En 1971, la FIGO designó un nuevo grupo intermedio de tumores ováricos mucinosos como “cistoadenomas con actividad proliferativa epitelial y con atipias nucleares sin creci-

miento infiltrativo destructivo (bajo grado de malignidad)”. La clasificación de la OMS de 1973, definía a estos tumores como “tumores de malignidad borderline (carcinomas con bajo potencial maligno)”. A finales de los 70, el término de tumor con epitelio proliferativo, fue sustituido por el de “tumor con proliferación atípica”. Actualmente, teniendo en cuenta las características morfológicas y el comportamiento del tumor, podemos diferenciar 3 categorías en la “Clasificación de Bethesda” del 2003:

- Tumor ovárico mucinoso Borderline (M-BOT, mucinous borderline ovarian tumor; que corresponde al tumor mucinoso de bajo potencial maligno o tumor mucinoso con proliferación atípica).
- M-BOT con carcinoma intraepitelial.
- M-BOT con microinvasión.

Estas características morfológicas a su vez, diferencian estos tumores de los clínicamente benignos (cistoadenoma mucinoso) y de los malignos (carcinoma invasivo).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LOS TUMORES MUCINOSOS BORDERLINE

Tumor mucinoso ovárico borderline clásico: no se ha establecido un criterio específico para determinar el límite inferior del M-BOT. Un componente mínimo de “borderline” en un cistoadenoma, se diagnostica como cistoadenoma, aunque sí se puede mencionar este componente en el informe anatopatológico. Teniendo en cuenta las guías de la OMS, un componente “borderline” menor al 10% en un tumor adecuadamente muestreado, sería un límite razonable para considerarlo componente “mínimo”.

En el componente “borderline”, el epitelio que reviste los quistes es un epitelio estratificado (no más de 3 estratos) y las células presentan un núcleo agrandado con más figuras mitóticas que en los cistoadenomas.

No está claro si es necesario mencionar la existencia del componente “borderline” en el informe anatopatológico. Algunos autores, sugieren mencionarlo para tenerlo en cuenta en estudios posteriores; otros en cambio prefieren omitirlo, puesto que basándose en la literatura, prácticamente todos los M-BOT están en un Estadio I, su comportamiento es benigno y su tratamiento conservador.

Tumor mucinoso borderline con carcinoma intraepitelial, intraglandular o no invasivo: la principal característica que diferencia a los M-BOT con carcinoma intraepitelial del carcinoma mucinoso, es la ausencia de invasión estromal. Los criterios diagnósticos para este tipo de tumores, varían de un estudio a otro. Los M-BOT con carcinoma intraepitelial, pueden presentar una o más de las siguientes características: atipia nuclear severa (grado 3), estratificación del epitelio con ≥ 4 estratos, y un crecimiento intraglandular cribiforme o papilar sin estroma.

La mayoría de los patólogos, consideran la atipia nuclear como único criterio diagnóstico para definir los M-BOT con carcinoma intraepitelial, puesto que la estratificación y el crecimiento glandular/papilar también pueden verse en el resto de los M-BOT.

Tumor mucinoso borderline con microinvasión: el componente de microinvasión en los M-BOT, se define como la presencia de una pequeña área de invasión estromal compuesto por células aisladas, glándulas o pequeños "clusters" de células mucinosas, o como una pequeña área de crecimiento glandular o cribiforme infiltrando estroma.

El tamaño del foco de microinvasión no está bien definido; así, algunos autores utilizan como límite superior 3mm de extensión lineal o 10mm² de área para definir cada zona de microinvasión, otros en cambio utilizan los límites de 1mm, 2mm y 5mm, e incluso algunos patólogos aceptan una extensión superior a 5mm, puesto que en un estudio realizado, se ha visto que presentan un pronóstico excelente. Ningún autor define el límite superior del número de áreas de microinvasión.

Algunos tumores con microinvasión, presentan también un componente de carcinoma intraepitelial. En un trabajo publicado, los tumores con ambos componentes se definían como carcinomas microinvasivos, y solo los que no presentaban carcinoma intraepitelial se definían como tumores "borderline" microinvasivos.

Podemos encontrarnos también con tumores mucinosos "borderline" con infiltración del estroma de mayor extensión que lo aceptado en los microinvasivos, pero cuyo patrón de infiltración es expansivo.

DISCUSIÓN

Aunque los criterios diagnósticos y la historia natural de los tumores mucinosos "borderline" clásicos (sin carcinoma intraepitelial ni microinvasión) y los carcinomas con marcada invasión estromal infiltrativa son bien conocidos, no está bien establecido el comportamiento benigno de los tumores mucinosos "borderline" con carcinoma intraepitelial o microinvasión.

La gran mayoría de los M-BOT, se encuentran en un estadio I a la hora del diagnóstico; de los numerosos casos publicados en este estadio, solo se han registrado un 1% de muertes. La explicación a estos casos de pronóstico fatal, ha sido el muestreo insuficiente del tumor.

También se han registrado un pequeño número de M-BOT (100 casos aproximadamente) clasificados como de estadio avanzado, con una mortalidad cercana al 50%. Más del 85% de estos casos, resultaron estar asociados al pseudomixoma peritoneal, por lo que la existencia de M-BOT primarios en estadio avanzado es muy cuestionable.

En una revisión de estudios realizados, se constataron 290 casos de M-BOT con carcinoma intraepitelial en estadio I, con 18 muertes (6,2%). De los casos de M-BOT con carcinoma intraepitelial en estadio avanzado, se observó una mortalidad superior (9 muertes de 13 casos).

En el caso de lo M-BOT con microinvasión, de 37 casos publicados en una revisión, no se observó ninguna muerte y no hubo recurrencias. Existe un caso publicado de un M-BOT con una microinvasión de 4mm que resultó mortal.

A pesar de la realización de un adecuado muestreo del tumor en el diagnóstico definitivo, existe una publicación con 4 casos mortales de M-BOT (2). Estos casos demuestran que al-

gunos de los tumores mucinosos “borderline” en estadio I, pueden presentar una evolución maligna, por lo que el concepto de que todos los M-BOT tienen un comportamiento benigno, queda en entredicho.

Teniendo en cuenta estas observaciones, se debería plantear una nueva clasificación de los tumores mucinosos ováricos; considerando como cistoadenoma benigno a los M-BOT clásicos, que han demostrado siempre un comportamiento benigno y, considerando como M-BOT verdadero, a aquellos tumores mucinosos con carcinoma intraepitelial o microinvasión, que presentan un comportamiento incierto.

IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO DEFINITIVO

A la hora de realizar una biopsia intraoperatoria de un tumor mucinoso, se debe tener en cuenta que los cambios epiteliales no se dan uniformemente en todo el tumor y que en el estudio intraoperatorio, se seleccionan las muestras más representativas de la pieza; por lo que no es de extrañar, que el diagnóstico definitivo difiera del intraoperatorio, al encontrarse áreas de componente “borderline”, de carcinoma o de secundario de ovario tras realizar un adecuado muestreo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mucinous Borderline Ovarian Tumors: Points of General Agreement and Persistent Controversies Regarding Nomenclature, Diagnostic Criteria, and Behavior. Brigitte M. Human Pathology, vol 35. August 2004, pg. 949-960.
2. Aggressive Behavior of Stage I Ovarian Mucinous Tumors Lacking Extensive Infiltrative Invasion: A report of Four Cases and Review of the Literature. Catherine Ludwick, M.D. International Journal of Gynecological Pathology, 2005; 24: 205-217.
3. Tumors of the ovary and peritoneum. Surface epithelial-stromal tumours, pg 124-127.

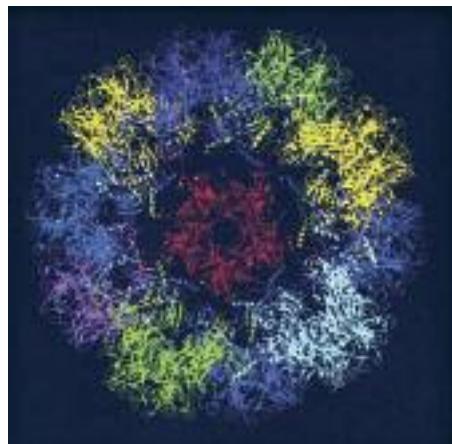
ESTADO ACTUAL DE LAS VACUNAS CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano constituye la infección de transmisión sexual más frecuente del mundo. Más del 80% de la población sexualmente activa, estará expuesta al virus en algún momento de su vida. Hoy en día sabemos, que la infección persiste por algunos tipos de virus denominados de alto riesgo u oncogénicos, constituyendo una causa necesaria, aunque no suficiente, para el desarrollo del cáncer de cérvix.

El cáncer de cérvix se ha convertido en una complicación muy poco habitual de una infección viral muy frecuente y no resuelta que se transmite por vía sexual.

Recientemente, en julio de 2006, la *FDA (Federal Drug administration)* y la *ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices)* han aprobado la utilización de la primera vacuna contra el cáncer de cuello uterino. La Agencia Europea de Regulación de Medicamentos o *EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)*, ha expresado su opinión favorable sobre el producto por lo que parece que su comercialización en Europa es inminente a lo largo de 2007. Esto pone a ginecólogos y pediatras ante un reto para hacer frente la demanda de información de la población.



A través de este texto, queremos revisar los aspectos esenciales de la infección del VPH, su relación con el cáncer de cérvix, así como los avances recientes en las vacunas profilácticas que próximamente dispondremos.

RESUMEN VPH

Los VPH son virus ADN de doble cadena sin envoltura y simetría icosaédrica con cápside de 72 capsómeros y de la familia Papovaviridae, que infectan preferentemente las células epiteliales (trofismo cutáneo-mucoso), donde crecen lentamente y se autorreproducen en el interior del núcleo. Habitualmente, los VPH se dividen en cutáneos y mucosos. Los VPH cutáneos (1,2,4) son los causante de las verrugas comunes y plantares. Entre los más de 120 tipos de papilomas identificados molecularmente, alrededor de 40 pueden infectar la mucosa genital mediante transmisión sexual, y entre 13-18 (15) son considerados altamente carcinogénicos, oncogénicos o de alto riesgo (Figura 1).

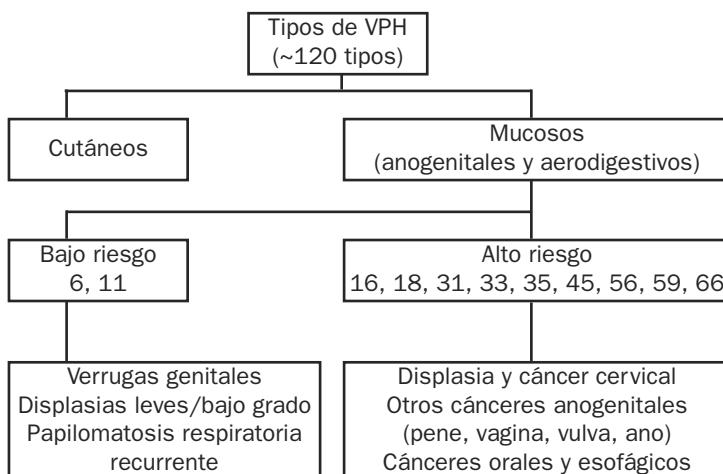


Figura 1. Tipos de VPH (1;2)

La mayoría de los VPH de alto riesgo están relacionados filogenéticamente con sólo dos tipos: el VPH 16 con los tipos 31,33,35,52 y 58 y el VPH 18 con los tipos 39,45,59 y 68. Entre el 60-72% de los cánceres de cérvix están relacionados con el VPH 16 y el 18.

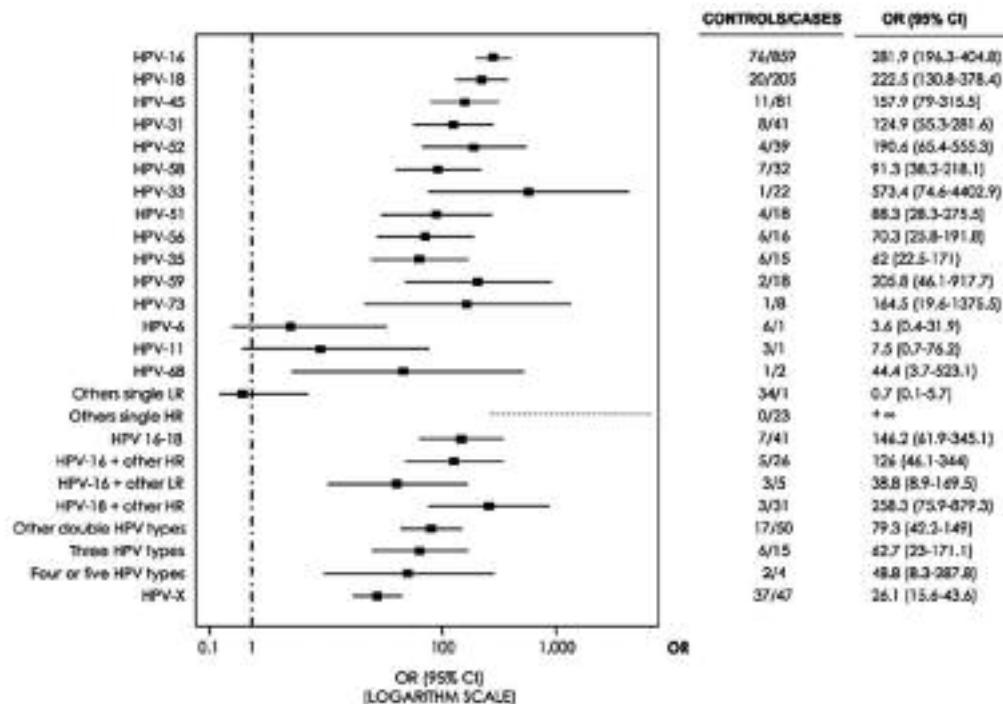


Tabla 1. Estimaciones del riesgo específico de cada tipo de VPH para cáncer de cérvix (ajustado por edad) (3).

Los VPH oncogénicos están implicados también en el desarrollo de otros tipos de cánceres menos frecuentes como el cáncer de canal anal, vulva, pene u orofaringe (Figura 2).

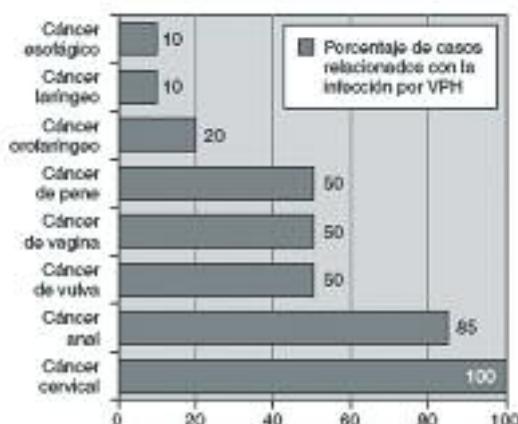


Figura 2. Cánceres relacionados con la infección por VPH (2)

Por otro lado, la infección por los tipos denominados de bajo riesgo, como el VPH 6 y 11, pueden causar verrugas anogenitales (90% causadas por estos serotipos) y neoplasias intraepiteliales de bajo grado en vagina, pene, cérvix, vulva y ano.

El genoma del virus se divide en dos regiones importantes: *genes de control* (región reguladora de la replicación y transcripción viral) y *zonas de lectura abiertas (ORF)*, esta última que incluye:

- a. Genes de expresión temprana o early: traducen proteínas implicadas en la transformación celular y replicación viral (E1-E8). Estos genes difieren mucho en su secuencia entre los distintos tipos de VPH.
 - b. Genes de expresión tardía o late: generan proteínas para el ensamblaje de la cubierta viral (L1 y L2). Éstos presentan notables similitudes entre los distintos tipos de VPH y son el fundamento de las vacunas profilácticas en estudio.

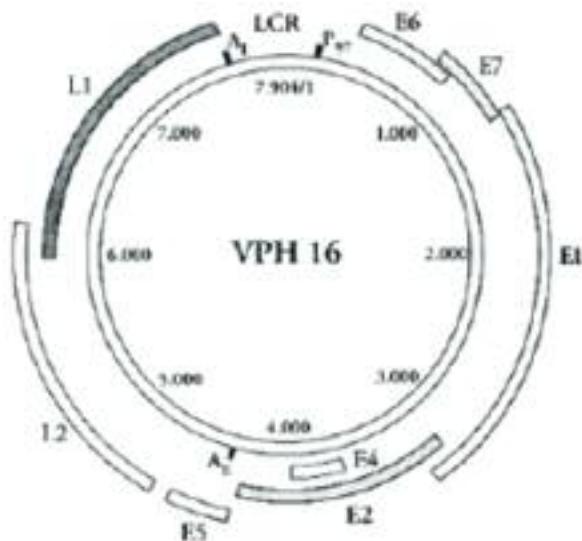


Figura 3. Estructura del VPH 16 (4).

El virus ingresa en el epitelio cervical a través de microlesiones, producidas generalmente durante el coito e infecta las células del epitelio basal gracias a la presencia de receptores para las proteínas virales de infectividad. Puede permanecer latente en el epitelio o salir de la latencia aprovechándose de la diferenciación celular del epitelio cervical dando lugar a enfermedad clínica o subclínica. El VPH necesitará la intervención de oncogenes y la persistencia de la infección para desarrollar cáncer de cérvix, por lo que es condición necesaria pero no suficiente para desarrollar cáncer. El virus se hace persistente, evadiendo el sistema inmune, para lo cual sintetiza las oncoproteínas E6 y E7 que inhiben la pRb y p53, bloqueando así los genes supresores y favoreciendo la proliferación celular. Sin embargo, en la mayoría de los casos, nuestro sistema inmune es capaz de vencer la infección, mediante una potente respuesta inmunitaria celular, que logra la regresión de la lesión y la creación de anticuerpos específicos dirigidos contra los epítopos de la proteína L1 expresados en la superficie externa de la partícula viral intacta. El nivel de anticuerpos que se

consiguen incluso durante su pico máximo es bajo, sin embargo parece que la seropositividad incluso con títulos bajos protege frente a una nueva infección frente a ese virus.

Epidemiología del cáncer de cérvix

El cáncer de cérvix es la segunda causa en el mundo de muerte por cáncer en la mujer. El 80% de las muertes se producen en países en vías de desarrollo como África, América Central y del Sur. La prevalencia en España en cambio es de las más bajas de Europa (3-6%). Se estima que entre 700.000 y 1,4 millones de mujeres en España están infectadas por el VPH; aproximadamente 33.500 mujeres europeas son diagnosticadas al año de cáncer de cérvix y 15.000 mueren por ésta causa, esto es, unas 40 mujeres al día (5).



Figura 4. Carga Estimada de VPH

El tipo histológico de cáncer más frecuente es el escamoso, que supone aproximadamente el 80% de los cánceres seguido del adenocarcinoma, que experimenta un aumento de la incidencia en los países desarrollados. Una de las explicaciones que se han dado a este aumento es el uso prolongado de anticoncepción hormonal.

En el 99% de los cánceres de cérvix se identifica la secuencia del VPH, pero el tipo varía en función de la histología y del origen del paciente. Por ejemplo, el VPH 16, 18, 45, 59 y 35 se encuentran presente en el 96% de los adenocarcinomas de cérvix.

Factores de Riesgo y protección frente al VPH

Los dos principales factores de riesgo son la edad y la actividad sexual. El riesgo se incrementa con la precocidad del inicio de las relaciones sexuales, el número de compañeros sexuales y la promiscuidad de los mismos. La mayor frecuencia de adquisición en los jóvenes no sólo tiene que ver con el comportamiento sexual sino con la especial avidez que tiene el VPH tiene por las células cilíndricas, por lo que los cambios metaplásicos que acontecen de forma natural en el cérvix de los adolescentes supone un terreno ideal para la adquisición del VPH. Posteriormente, la incidencia de la infección disminuirá con la edad debido también a cambios en la respuesta inmune, para tener un nuevo repunte en los años de la perimenopausia y posmenopausia.

Se ha descrito otros cofactores como la dieta, el tabaco, otros agentes infecciosos como el herpes, la Chlamydia, alteraciones del estado inmunológico, fundamentalmente por el VIH y otras inmunosupresiones, y los anticonceptivos orales.

Se han identificado factores protectores como el consumo de frutas y vegetales, así como los aportes de vitamina C, E, carotenos, licoteno, luteína, zeaxantina y cripto-xantina.

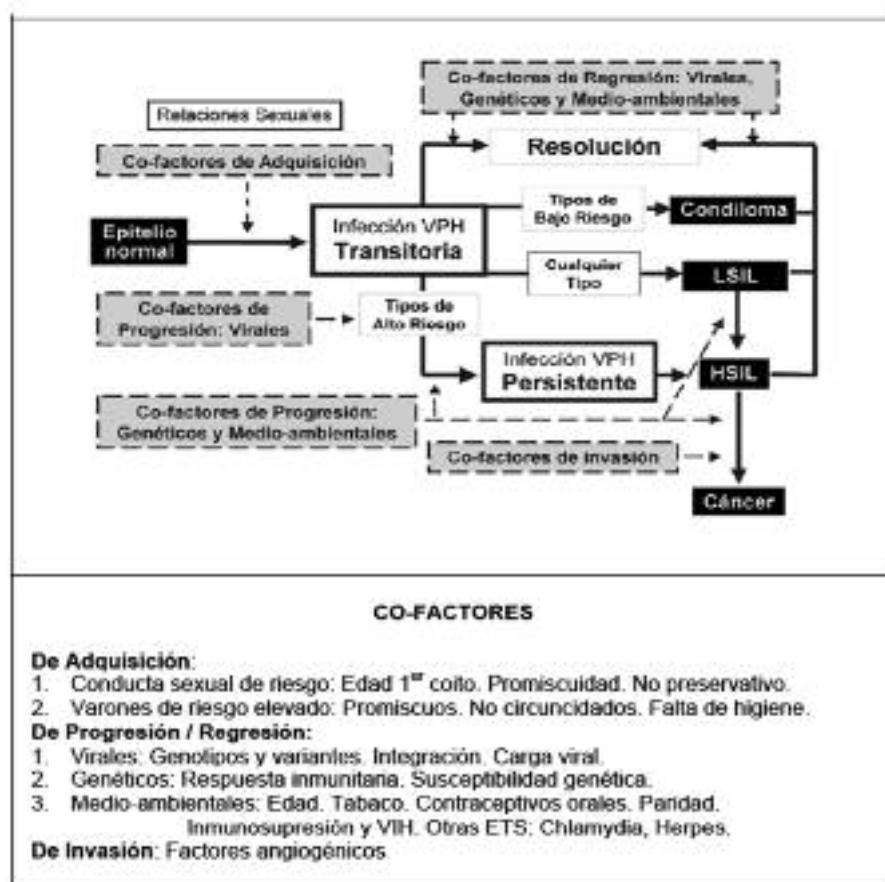


Figura 5. Infección por VPH y cofactores (6).

Historia natural de la infección del VPH

Las mujeres con infección persistente de VPH oncogénicos son las que tienen mayor riesgo de desarrollar una lesión premaligna o cáncer de cérvix. No todas las infecciones progresan a CIN II-III, solo unas pocas desarrollan cáncer. Cuanto más persistente sea una infección, menos probable es que el paciente la aclare. En un estudio de base poblacional, las infecciones que persistían durante más de 2 años, tenían 800 veces más riesgo de de-

generar en lesiones de alto grado. Pero las lesiones cervicales no siguen necesariamente una progresión lineal de CIN I a II, de II a III de ahí a cáncer invasivo. Es un proceso de transformación lento, que puede durar 15-20 años desde la infección por VPH hasta el cáncer: integración del DNA del VPH en el genoma celular, inactivación de los genes supresores de tumores y efectos de las proteínas producidas por los VPH oncogénicos que permiten la acumulación de mutaciones que no pueden ser reparadas.

Tiempo (años)	0	1		10 +
Tipos 16 y 18	Infeción por VPH	Lesiones cervicales de bajo grado	→	Alto grado
Tipos 6 y 11		Lesiones cervicales de bajo grado	Verrugas genitales	
Plazo	Corto		Medio	Largo

Figura 6. Tiempo necesario para el desarrollo de lesiones

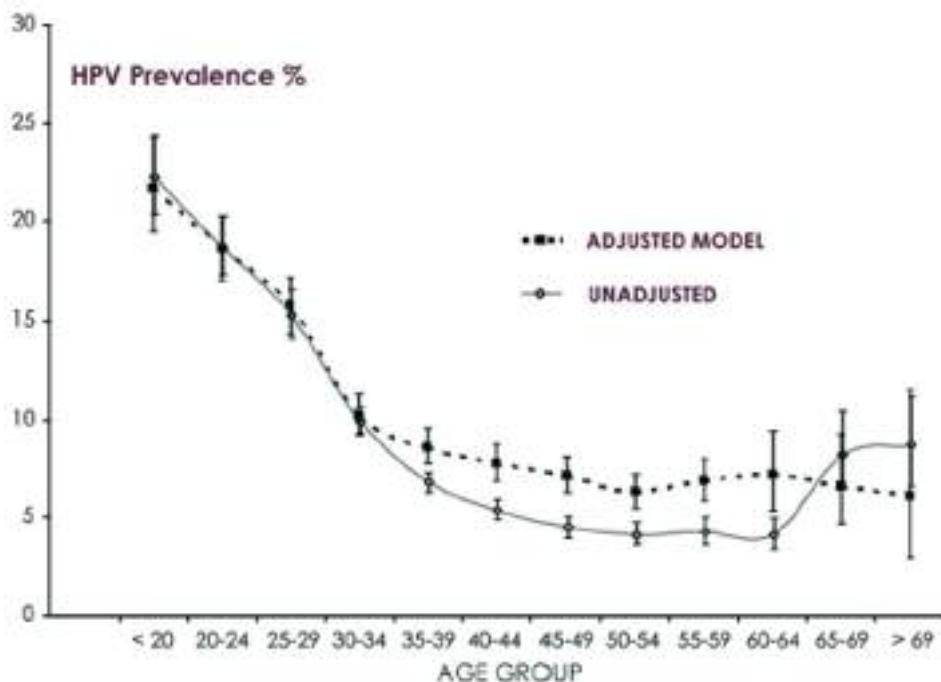


Figura 7. Prevalencia de VPH específica por edad (3).

RESPUESTA INMUNITARIA FRENT AL VPH

Los VPH son virus epiteliotrópicos que infectan las células basales del epitelio y aprovechan su capacidad de proliferación para replicarse. Tras la infección puede permanecer en forma episomal, en estado latente, o bien replicarse expresando sus genes de forma secuencial: en primer lugar, los genes tempranos (E1-E8) en las capas basales, y posteriormente, en capas superficiales del epitelio diferenciado, expresan sus proteínas tardías (L1 y L2), que formarán la cápside y permitirán el ensamblaje de nuevas partículas virales.

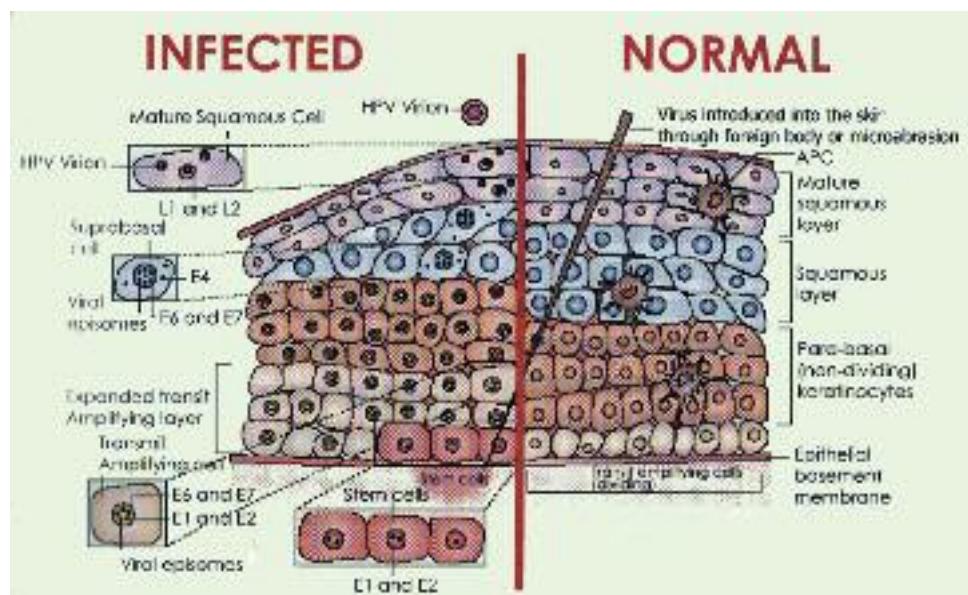


Figura 8. Imagen del ciclo infeccioso del VPH (7).

En algunas ocasiones, generalmente en infecciones persistentes de larga evolución, el virus que se encuentra en forma latente o episomal, integra su ADN viral en el genoma celular, interfiriendo con las proteínas reguladoras del ciclo celular p53 y pRb lo que genera alteraciones en el crecimiento y diferenciación del epitelio junto con errores genéticos, que pueden conducir a la transformación tumoral.

Las células epiteliales infectadas activan los mecanismos de defensa, uno de los cuales es la revisión del ADN viral antes de la división celular. Cuando la célula localiza el ADN viral, intenta reparar el error, pero al ser demasiado grande como para eliminarlo, las proteínas reguladoras del ciclo celular p53 y pRb activan a la apoptosis evitando la propagación de la infección. Los VPH oncológicos tienen la particularidad de protegerse frente a este mecanismo sintetizando unas proteínas (E6 y E7) que bloquean la p53 y pRb, evitando la muerte celular por apoptosis y permitiendo la replicación viral. Los genes E6 y E7 son por este motivo considerados oncogenes.

Respuesta inmunitaria frente al VPH



La primera vez que el VPH entra en contacto con las células del epitelio cervical, se desencadena una respuesta inmunitaria inespecífica mediada por los neutrófilos, la activación de macrófagos y del sistema del complemento, y las células *Natural Killer*. Supone la primera barrera defensiva frente a una infección pero es una respuesta inespecífica.

La protección a largo plazo y frente a futuras infecciones requiere una respuesta inmunitaria específica:

1. La inmunidad celular, mediada por las células T, que actúan en el tejido local en contacto célula-célula. Las células T reconocen antígenos siempre que estén asociados a moléculas de superficie celular (HLA)
2. La inmunidad humoral, mediada por los linfocitos B que producen anticuerpos, inducidos por los linfocitos T-helper.

Las *células reticulares de Langerhans* actúan de células específicas presentadoras de antígenos en el epitelio cervical: fagocitan las partículas virales y muestran el antígeno viral en su superficie. Para que el péptido viral sea reconocido y active al linfocito T CD4:

- a. El péptido viral tiene que ser presentado junto a la molécula HLA II propia de las células presentadoras de antígenos en el contexto de TCR y CD4.
- b. Es necesario que se expresen las moléculas de control CD40 y B7 en la célula presentadora para que sean reconocidas por sus receptores (CD40 L y CD28 respectivamente).

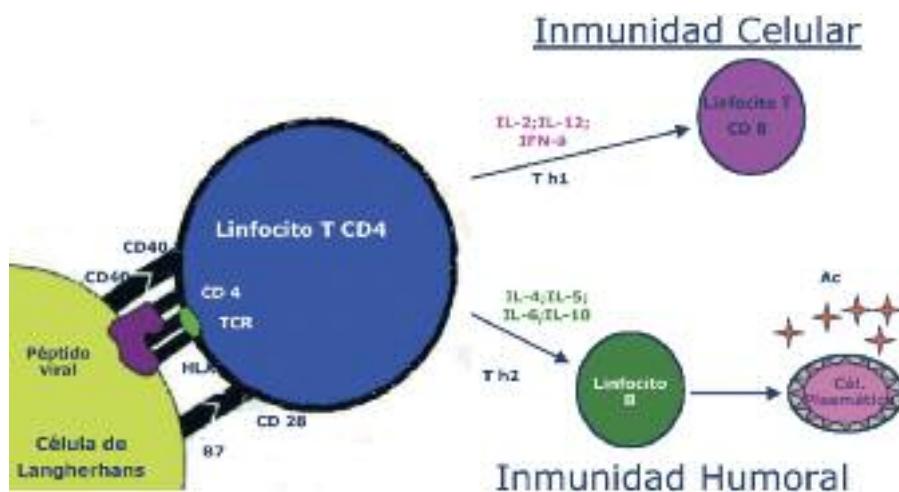


Figura 9. Representación de la presentación del péptido viral.(8)

Así, el linfocito T CD4 activado se convertirá en linfocito T-helper de tipo 1 o 2 en función de la presencia de diferentes interleuquinas. La vía Th1 inducirá la maduración de los linfocitos T CD8 hacia células citotóxicas efectoras con la capacidad de actuar frente a la infección viral establecida; mientras que la vía Th2 inducirá la activación y expansión de los linfocitos B a células plasmáticas productoras de anticuerpos frente a las proteínas virales y frente a sucesivas infecciones por VPH(2;8).

VACUNAS PROFILÁCTICAS

En los últimos años se ha avanzado de forma importante en el desarrollo de vacunas frente al VPH. Estas vacunas están basadas en la utilización de partículas similares a virus o *virus-like particles* (VLP) obtenidas por ingeniería genética mediante síntesis y autoensamblaje in vitro de las proteínas principales de la cápside del virus (L1). Son idénticas morfológicamente a los viriones del VPH, pero al no contener ADN viral, no pueden transmitir el virus ni ocasionar enfermedad, pero sí generar la producción de anticuerpos neutralizantes y confieren protección frente a la adquisición del VPH (3;8;9).

Hay dos grandes líneas de investigación de vacunas profilácticas:

1. Vacuna bivalente *Cervarix®* contra el VPH16 y 18, *GlaxoSmithKline*.
2. Vacuna tetravalente *Gardasil®* contra el VPH 16,18,6 y 11, *Merck*.

A la hora de evaluar la eficacia de las vacunas se evalúa:

1. Disminución de la incidencia de infección por VPH.
2. Valoración de la infección persistente.
3. Seroconversión.
4. Título de anticuerpos específicos elevados y tiempo de mantenimiento.

El objetivo clínico fundamental debe ser la disminución de las lesiones precursoras del cáncer de cérvix CIN II y III, puesto que si impide la aparición de estas lesiones se puede asumir que también previene el desarrollo del cáncer.

Disponemos de 3 ensayos clínicos controlados y aleatorizados sobre la eficacia de estas vacunas.

Vacuna Monovalente VPH 16 VPL(10)

Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo en fase II de *Merck Research Laboratories* con la vacuna monovalente con 40 microgramos de VPL de la proteína L1 del VPH 16 sintetizada por la levadura *Saccharomyces cerevisiae* junto a un adyuvante de aluminio.

La administración se realizaba de forma intramuscular a los 0-2-6 meses. La población incluida fueron 1.523 mujeres entre 16-23 años, con menos de 5 parejas previas, VPH seronegativas y ADN-VPH negativas en el momento de la inclusión.

La tasa de seroconversión fue casi del 100% con una titulación de anticuerpos 60 veces superior al grupo control. La eficacia de la vacuna en la prevención de infección incidente o transitoria fue del 91%, y del 100% en la infección persistente y las alteraciones citológicas. En 4 años de seguimiento, han comunicado 7 infecciones persistente en el grupo vacunado frente a 116 con placebo, y ninguna alteración CIN II o III frente a 12 en el grupo placebo. La vacuna presentó alta tolerabilidad siendo el dolor local la reacción adversa más frecuente.

Vacuna Bivalente VPH 16 y 18 VPL: Cervarix, (11;11;12)

El segundo estudio fue un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico entre Estados Unidos, Brasil y Canadá en fase IIb con la vacuna bivalente con VPL de L1 de VPH 16 y 18, promovida por *GlaxoSmithKline*. La vacuna es sintetizada por levaduras (*Spodoptera frigiperda Sf-9* y *Trichoplusia ni Hi-5*) con el adyuvante AS04 basado en aluminio y MPL (3 diacetil monofosforil lípido A).

La administración era intramuscular con 40 microgramos (20 µg para VPH 16 y otros 20 mg para VPH 18) a los 0-1-6 meses. La población incluida fueron 1113 mujeres entre 15 y 25 años, con no más de 6 relaciones sexuales masculinas a lo largo de su vida, con serología negativa para VPH 16 y 18 y ADN de VPH negativo para otros 14 tipos distintos de VPH de alto riesgo.

La tasa de seroconversión fue del 100% con una titulación de anticuerpos entre 80-100 veces superior a la producida en la infección natural, aunque no hay datos para determinar la duración de la protección ofrecida. La eficacia de la vacuna en la prevención de la infección incidente o transitoria fue del 91,6% y del 100% en la infección persistente. La eficacia frente a lesiones preinvasivas \geq ASC-US por VPH 16 u 18 fue del 93%. Tampoco se han observado efectos adversos significativos.

ANÁLISIS DE LA EFICACIA DE LA VACUNA BIVALENT VPH 16 Y 18 EN LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN CERVICAL POR VPH 16 Y 18, ASC-US Y CIN(8)

Episodio preventivo de interés	Tipo de análisis	Grupo	Nº mujeres	Casos con episodio	Eficacia (IC 95%)	p
Infección persistente por VPH 16 o 18	Según protocolo	Vacuna	366	0	100% (47-100)	0,007
		Placebo	355	7		
Infección persistente por VPH 16 o 18	Por intención de tratar	Vacuna	553	1	95,1% (63,5-99,3)	<0,0001
		Placebo	560	20		
Infección transitoria por VPH 16 o 18	Según protocolo	Vacuna	366	2	91,6% (64,5-98)	<0,0001
		Placebo	355	23		
Lesiones ASC-US, SIL, CIN por VPH 16 o 18	Por intención de tratar	Vacuna	553	2 (1 CIN I-II)	92,9% (70-98,3%)	<0,0001
		Placebo	560	27 (6 CIN I-III)		

Recientemente se han presentado resultados a cuatro años y medio de seguimiento: se ha comprobado una eficacia del 100% en la prevención de la infección persistente frente a VPH 16 y 18 en este periodo mientras que la titulación de anticuerpos sigue siendo superior a la de la infección natural.

Por otra parte, se observó un efecto de inmunidad cruzada frente a los VPH de alto grado 45 y 31, debido posiblemente a una reacción filogenética entre algunos tipos de VPH o por la inmunidad mediada por los linfocitos T-helper.

Vacuna tetravalente VPH 16, 18, 6, 11 VPL: Gardasil® (13)

El tercer estudio es un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico en fase II promovido por *Merck Research Laboratoires* con la vacuna tetravalente VPL L1 para VPH 6, 11, 16 y 18. La vacuna se compuso de una mezcla de los 4 VPL sintetizados por la levadura *Saccharomyces cerevisiae* con un adyuvante basado en aluminio.

Se seleccionaron 1158 mujeres entre 16-23 años, sin antecedentes previos de alteraciones citológicas, no embarazadas, con no más de 4 parejas sexuales masculinas a lo largo de su vida. Esta vez, no se excluyeron a las mujeres con infecciones previas por VPH.

Se administraron 3 dosis intramusculares de 20 mg de VPH 16, 40 mg de VPH 18, 40 mg de VPH 6 y 20 mg de VPH 11 a los 0-2-6 meses.

La eficacia de la vacuna se valora por la incidencia de infección combinada de los VPH 6,11,16 y 18; infección persistente para cualquiera de los 4 VPH; la lesión cervical o la lesión genital externa, incluyendo desde los condilomas hasta las neoplasias intraepiteliales vaginales (VAIN). Tras un seguimiento de 36 meses, los títulos de anticuerpos seguían muy altos para VPH 16 y 18, y al mismo nivel que la infección natural para VPH 6 y 11. La eficacia para la prevención de la incidencia combinada de infección y/o enfermedad fue del 90%, y del 100% para enfermedad asociada a los VPH incluidos en la vacuna. La protección frente a la infección o enfermedad de cada tipo fue del 100% para el VPH 6, del 86% para el VPH 16 y del 89% para el VPH 18. Al haber solo 3 casos asociados a VPH 11, los datos no son valorables.

ANÁLISIS DE EFICACIA E VACUNA TETRAVALENTE EN LA PREVENCIÓN E INFECCIÓN POR VPH 6,11,16,18 O ENFERMEDAD CLÍNICA ASOCIADA (8)

EPISODIO PREVENTIVO	Grupo	Nº Mujeres	Casos con episodio	Eficacia (IC al 95%)	p
Incidencia de Infección persistente y/o enfermedad clínica por tipos vacunales	Vacuna	235	4	90% (71-97)	< 0,0001
	Placebo	233	36		
Infección persistente por tipos vacunales	Vacuna	235	4	88%(70-97)	< 0,0001
	Placebo	233	35		
Enfermedad clínica asociada a tipos vacunales	Vacuna	235	0	100% (16-100)	0,015
	Placebo	233	6		
Infección o enfermedad clínica asociada a VPH 6	Vacuna	214	0	100%(68-100)	< 0,0001
	Placebo	209	13		
Infección o enfermedad clínica asociada a VPH 11	Vacuna	214	0	-	-
	Placebo	209	3		
Infección o enfermedad clínica asociada a VPH 16	Vacuna	199	4	86% (54-97)	< 0,0001
	Placebo	198	21		
Infección o enfermedad clínica asociada a VPH 18	Vacuna	224	1	89% (21-100)	0,01
	Placebo	224	9		

Al igual que con la vacuna bivalente, se han descrito incrementos de los títulos de anticuerpos frente a los tipos 31,45,52 y 58. Los mecanismos de protección cruzada no están claros y en este caso aún no se han publicado los datos de eficacia.

Su precio estimado en USA es 120 dólares por dosis, esto es, unos 360 dólares la vacunación completa (14). Se desconoce su precio en España, pero es previsible que sea sensiblemente superior. Actualmente se encuentra ya disponible en todos los países de la comunidad europea excepto Italia y España.

Actualmente, se está llevando a cabo varios ensayos clínicos en fase III: dos estudios internacionales con la vacuna bivalente y tetravalente de GlaxoSmithKline y Merck Research Laboratoires respectivamente; y un tercer ensayo del National Cancer Institute con la vacuna bivalente en Costa Rica.

Asumiendo que los VPH 16 y 18 son los responsables del 50-60% y 10-20 % respectivamente de los cánceres de cérvix, vacunando al 100% de la población sólo podríamos prevenir como máximo el 70% de los cánceres cervicales con las vacunas actuales. Hay una cierta inmunidad cruzada pero para conseguir una protección del 90% se estima que al menos se tendrían que incluir otros 6 tipos más de VPH (VPH 31,33,45,59...)

Tabla 2. Características fundamentales de las dos principales vacunas (2;8;12;13)

	Cervarix® GlaxoSmithKline	Gardasil® Merck&Co (EEUU)/Sanofi Pasteur MSD (Europa)
Tipo	Bivalente	Tetravalente
Tipos de VPH	16 y 18	16,18, 6 y 11
Adyuvante	AS04	Hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo
Pauta de administración	0-1-6 meses	0-2-6 meses
Número de pacientes incluidos	1113	1158 mujeres
Criterios de inclusión	-Entre 15 y 25 años -No más de 6 parejas sexuales masculinas -Serología negativa para VPH 16 y 18 -ADN VPH negativo para otros 14 tipos distintos de VPH de alto riesgo.	-Entre 16-23 años -No alteraciones citológicas previas -No embarazadas -No más de 4 parejas sexuales masculinas -No se excluyeron las infecciones previas por VPH
Fase de Estudio	III	III
Periodo de seguimiento	4,5 años	5 años
Seroconversión	100%	100%
Eficacia	100%	100%
Efectos adversos	Mínimos	mínimos
Comercialización	2009 Pendiente de autorización por la FDA y EMEA	2007 Aprobado por FDA en junio 2006

Efectos secundarios de las vacunas

La información recogida casi diariamente en cada uno de los estudios apunta que las vacunas son bien toleradas y seguras. No se han descrito efectos adversos graves. Los efectos secundarios más frecuentes son locales como dolor en el lugar de la inyección, enrojecimiento y calor (86% con cuadrivalente y 94% con bivalente respecto a 77% y 88% del placebo respectivamente). Los efectos sistémicos de tipo cefalea, fatiga y síntomas gastrointestinales son igual de frecuentes en el grupo placebo y en los vacunados (69% cuadrivalente y 86% bivalente).

Efectividad de los adyuvantes

Se ha observado que los adyuvantes utilizados en las vacunas tetravalentes y bivalentes, maximizan la respuesta inmune, aumentando la producción de anticuerpos. Posiblemente estas sustancias tengan multitud de aplicaciones desconocidas y que serán de utilidad en el futuro.

VACUNAS TERAPÉUTICAS

Las vacunas descritas hasta ahora son profilácticas. Existen otras investigaciones en fases aún preliminares cuyo objetivo es la prevención secundaria, esto es, evitar la reinfección por VPH y eliminar la infección ya establecida. En este caso ya no interesan los VPL de L1 sino las oncoproteínas E6 y E7.

En la siguiente tabla se reflejan algunos de los estudios en fase I:

ESTUDIO	TIPO DE VACUNA	MUESTRA	RESULTADOS
Van Driel Wj y col., 1999	VPH 16 E7 péptidos	19 mujeres con Ca. Cervix avanzado HLA-A 0201 +	No relación entre efectos clínicos con dosis de vacuna Aplicable a este tipo de pacientes
Mudersprach L y col., 2000	VPH 16 E7 péptidos	18 mujeres CIN/VIN II-III	Mejoría clínica de lesiones en 50% de pacientes Posibilidad de vacunación a pacientes en estadío avanzado
Frazer I y col., 2001	VPH 16 E7 Combinada Proteína de fusión	31 mujeres CIN I-III	Producción de anticuerpos específicos Producción de IFN Disminución de carga viral
Adams M y col., 2002	TA-VPH VPH 16,18 E6/E7 ADN recombinante Vaccinia virus Células dendríticas	56 mujeres CIN III Cáncer cervical avanzado	Produce anticuerpos específicos E6/E7 Escasa respuesta de células T específicas

ESTUDIO	TIPO DE VACUNA	MUESTRA	RESULTADOS
Jong A y col., 2002	TA-CIN VPH 16 L2 E6 E7 Proteica	30 varones 10 mujeres sanos	Producción de anticuerpos específicos Producción de células T específicas E6/E7 Producción de IFN gamma

CUESTIONES PENDIENTES

Las vacunas profilácticas han demostrado su eficacia frente a la prevención de la infección persistente y las lesiones premalignas. Sin embargo, quedan cuestiones pendientes como,

Edad de vacunación

Las vacunas deben ser administradas preferentemente antes del comienzo de la actividad sexual. Esta edad debe ser revisada y adecuada de acuerdo con las estadísticas realizadas en cada país y cultura. Según la CDC, FDA y ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*), se recomienda la administración de la vacuna a niñas de 11-12 años, aunque se puede administrar desde los 9 años si el profesional sanitario lo considera oportuno. Se recomienda también para mujeres entre 13-26 años que no se hayan beneficiado previamente de la vacunación (15).

La mayoría de las mujeres que se infectan lo hacen en los 2-5 primeros años de comenzar las relaciones sexuales, por lo que idealmente, el máximo beneficio se obtendrá si se administra la vacuna antes de comenzar la actividad sexual. No obstante, si las jóvenes que ya son sexualmente activas también se pueden beneficiar de la vacuna. Sin embargo, la eficacia y protección de la vacuna sólo se ha demostrado en mujeres ADN-VPH y serología negativas, por lo que aquellas que ya han adquirido algún tipo de los VPH incluidos en la vacuna no obtendrían beneficio o éste sería parcial.

Detección de VPH previo a la vacunación

Es improbable que realizar pruebas de detección de VPH previo a la vacunación aporte beneficios ya que tanto las pruebas serológicas como los test de VPH no son buenos medidores de la infección. Por un lado la mitad de las mujeres infectadas son serológicamente negativas y por otro lado, los test están hechos para detectar mujeres con cáncer de cérvix más que infectadas por VPH.

Duración de la protección y necesidad de dosis de recuerdo

Dado que la vacuna se administra en la infancia/adolescencia, se desconoce el nivel de protección que ejercerán estas vacunas a largo plazo, así como si serán necesarias dosis de recuerdo/refuerzo tras la primovacunación. Tampoco se sabe si la protección se va a

poder medir mediante el título de anticuerpos. No obstante, en los modelos animales, la protección se mantiene a largo plazo, incluso con muy bajas dosis de anticuerpos. En los ensayos con la vacuna bivalente, los títulos de anticuerpos descienden tras la tercera dosis i.m, pero permanecen 133 veces por encima del título de anticuerpos generados con el placebo a los 4,5 años. Este mismo efecto se ha observado también con la vacuna tetravalente con títulos de anticuerpos muy por encima de la generada en la inmunidad natural a los 36 meses de la primoinfección.

Van a ser necesarias décadas para monitorizar los niveles de anticuerpos y la infección por VPH en los vacunados para ver la necesidad de recuerdos y cuántos años tras la primoinfección.

Por otro lado, se desconoce el efecto de la vacuna en aquellas mujeres que no reciben las tres dosis de la vacuna o no lo hacen en el momento indicado.

Vacunación a varones

Los principios de inmunidad de grupo sugieren que la vacunación a hombres y mujeres maximizaría el impacto de las vacunas. Sin embargo, vacunando al 80% de mujeres y al 80% de varones, solo se elevaría un 10% la eficacia de cobertura de la población frente a la vacunación del 80% de las mujeres, por lo que siguiendo este modelo matemático, vacunar a los varones supondría una menor eficiencia. No hay resultados concluyentes que apoyen su eficacia, y de serlo lo sería en jóvenes adolescentes, en países desarrollados con la vacuna tetravalente para protegerlos de las verrugas genitales.

Hay pocos argumentos para vacunar a hombres contra el VPH 16 y 18.

Efecto de sustitución

Se desconoce el comportamiento de los otros tipos de VPH de alto riesgo menos prevalentes al vacunar y proteger a la población frente a los más prevalentes. ¿Los sustituirán? ¿Existirá una protección cruzada que impida también el contagio por estos serotipos?

Impacto en los programas de detección de cáncer de cérvix

Algunos autores apuntan cierta preocupación porque la vacunación sea entendida erróneamente en algunas mujeres como una seguridad y una falta de necesidad de más controles. Hay muchas razones razones por las que el screening debe continuar, entre ellas que la vacunación se hace en la infancia/adolescencia y van a tardar décadas en observarse el beneficio potencial de la vacuna en la reducción del cáncer de cérvix; por otro lado, las vacunas sólo protegen contra 2 tipos de VPH de alto riesgo, responsables de parte, pero no de todos, los cánceres de cérvix (62-77%).

En los países con buenos programas de screening no es esperable que se modifique a corto y medio plazo la incidencia de cáncer de cérvix. En cambio, es esperable que se reduzca en casi el 50% la incidencia de CIN II-III y que disminuyan también las alteraciones citológicas.

Lo cierto es que las recomendaciones para el intervalo de los controles, así como la edad de inicio y finalización deberán adaptarse, seguramente postergando el inicio y alargando los intervalos entre los controles.

Aceptación de la vacuna

La aprobación de la vacuna, no quiere decir que se vaya a utilizar ampliamente, incluso en países desarrollados. En un estudio reciente se ha visto que la mayoría de los padres que aceptarían la vacuna para ellos mismos, consideran aceptable la vacunación para sus hijos(66% niños y 67% niñas). Aquellos que rechazan la vacuna lo hacen por miedo a los efectos adversos no descritos y desconocidos, la ausencia de actividad sexual y por la falta de beneficio directa en los varones. En otros estudios, los padres rechazan la vacunación porque no creen que sus hijos presenten un verdadero riesgo de contraer una ETS o por el miedo a favorecer comportamientos sexuales de riesgo. En otra encuesta la aceptación de los padres, pasó de un 55 a un 75% tras leer una hoja informativa.(2;8;16).

Todo esto indica que los profesionales sanitarios van a ejercer un papel fundamental informando a padres y adolescentes sobre la enfermedad y la vacuna para así obtener una amplia participación de la población en los programas de vacunación.

Acción de las vacunas en población inmunodeprimida

La vacuna debe ser ofrecida a las mujeres inmunosuprimidas. No se conoce exactamente la eficacia en este grupo, pero no debe haber especiales medidas de seguridad dado que la vacuna no contiene virus vivos ni siquiera atenuados. No obstante, desconocemos las posibles reacciones adversas de los adyuvantes en este grupo.

Embarazo y lactancia

La vacuna tetravalente está contraindicada durante el embarazo. Aunque no se ha asociado directamente con resultados adversos en el embarazo, en un reciente estudio se ha visto que la concepción durante los 30 primeros de la vacunación puede estar asociado a un pequeño aumento de riesgo de anomalías congénitas.

La vacunación durante la lactancia en cambio es aceptable, aunque con el aviso a las madres de un pequeño aumento de enfermedades respiratorias en el bebe durante los 30 días siguientes a la administración.

Otros

Al igual que con otras vacunas, en caso de enfermedad aguda moderada o severa, se aconseja demorar la administración de la vacuna hasta la recuperación del paciente.

Se desaconseja la vacuna en caso de alergia a alguno de los componentes o reacción adversa grave con alguna dosis previa.

CONCLUSIONES

En la últimas décadas se ha avanzado mucho en la patogenia del cáncer de cérvix.

Próximamente dispondremos de las nuevas vacunas basadas en VPL, que como se ha visto en los ensayos, son seguras y eficaces, tanto en la prevención de infecciones transitorias y persistentes, como en el desarrollo de lesiones citológicas asociadas.

Por tanto, a la hora de ofrecer una protección adecuada contra el cáncer de cérvix, los profesionales sanitarios debemos incluir también la vacunación profiláctica en niñas y mujeres jóvenes, además del screening y del tratamiento de las lesiones y cambios premalignos.

REFERENCIAS

Reference List

1. Munoz N, Bosch FX, de SS, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, y col. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003 Feb 6;348(6):518-27.
2. Martinon-Torres F, Bernaola IE, Gimenez SF, Baca CM, De Juan MF, Diez DJ, y col. [Human papillomavirus vaccines: A new challenge for pediatricians.]. *An Pediatr (Barc)* 2006 Nov;65(5):461-9.
3. Wright TC, Bosch FX, Franco EL, Cuzick J, Schiller JT, Garnett GP, y col. Chapter 30: HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine* 2006 Aug 21;24 Suppl 3:S251-61.:S251-S261.
4. Protocolos de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología.
5. www.hpvtoday.com.
6. Protocolos de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología.
7. Stanley MA. Human papillomavirus vaccines. *Rev Med Virol* 2006 May;16(3):139-49.
8. Torné A, Alba A, Castellsagué X, Cortés J. Vacunas contra el virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol* 2006;49(7):380-93.
9. Collins Y, Einstein MH, Gostout BS, Herzog TJ, Massad LS, Rader JS, y col. Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: a preview for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol* 2006 Sep;102(3):552-62.
10. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, y col. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002 Nov 21;347(21):1645-51.
11. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, y col. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised.

12. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, y col. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004 Nov 13;364(9447):1757-65.
13. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, y col. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005 May;6(5):271-8.
14. Recomendaciones de la CDC.
15. Recomendaciones de la CDC.
16. Slomovitz BM, Sun CC, Frumovitz M, Soliman PT, Schmeler KM, Pearson HC, y col. Are women ready for the HPV vaccine? *Gynecol Oncol* 2006 Oct;103(1):151-4.