



FACULTAD DE MEDICINA



TEXTOS UNIVERSITARIOS

# Ginecología General y Salud de la Mujer

Mauricio Cuello F.  
Víctor Miranda H.  
Constanza Ralph T.

**[booksmedicos.org](http://booksmedicos.org)**



PONTIFICIA  
UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CHILE

# Ginecología General y Salud de la Mujer

FACULTAD DE MEDICINA

---

# Ginecología General y Salud de la Mujer

Mauricio Cuello F.  
Víctor Miranda H.  
Constanza Ralph T.



EDICIONES UC

EDICIONES UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE  
Vicerrectoría de Comunicaciones  
Av. Libertador Bernardo O'Higgins 390, Santiago, Chile

editorialeedicionesuc@uc.cl  
www.ediciones.uc.cl

#### GINECOLOGÍA GENERAL Y SALUD DE LA MUJER

Mauricio Cuello F.  
Víctor Miranda H.  
Constanza Ralph T.

© Inscripción N° 276.223  
Derechos reservados  
Marzo 2017  
ISBN 978-956-14-2055-7

Diseño:  
Salvador Verdejo Vicencio  
versión | producciones gráficas ltda.

Impresor:  
Salesianos Impresores S.A.

CIP - Pontificia Universidad Católica de Chile

Ginecología general y salud de la mujer / [editado por] Mauricio Cuello F., Víctor Miranda H., Constanza Ralph T.

Incluye bibliografías.

1. Ginecología.
2. Salud de las mujeres.
- I. Cuello F., Mauricio, ed.
- II. Miranda Hermosilla, Víctor Andrés, ed.
- III. Ralph Troncoso, Constanza Andrea, ed.



# AUTORES

## EDITORES

### **Mauricio Cuello Fredes**

Profesor Titular  
División Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

### **Víctor Miranda Hermosilla**

Profesor Asistente Adjunto  
División Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

### **Constanza Ralph Troncoso**

Ginecóloga Obstetra  
Hospital Regional de Coyhaique

## AUTORES CONTRIBUYENTES

### **Luigi Accatino Scagliotti**

Psiquiatra Adultos  
Red de Salud UC-Christus

### **Roberto Altamirano Assad**

Instructor  
Departamento de Obstetricia y Ginecología, Campus Centro  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

### **Nicanor Barrena Gaete**

Profesor Asociado Adjunto  
División de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

### **Nicanor Barrena Medel**

Profesor Asistente Adjunto  
División de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

### **Felipe Bellolio Roth**

Profesor Asistente  
Departamento Cirugía Digestiva, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

### **Mauricio Besio Rollero**

Profesor Asociado  
División Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

### **Jorge Brañes Yunusic**

Profesor Asociado Adjunto  
División de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

### **Eduardo Bruera**

Professor of Medicine  
Department of Palliative Care and Rehabilitation  
Medicine, Division of Cancer Medicine  
The University of Texas MD Anderson Cancer Center

### **Mauricio Camus Appuhn**

Profesor Asociado  
Departamento de Cirugía Oncológica y Maxilofacial,  
Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

### **Oriana Carrasco Salazar**

Ginecóloga Infanto-Juvenil  
Clínica Alemana y Hospital La Florida, Santiago  
Coordinadora Docencia de Posgrado, Facultad de Medicina  
Universidad del Desarrollo

### **Claudia Celle Traverso**

Ginecóloga Obstetra  
Red de Salud UC-Christus

### **Raimundo Correa Bulnes**

Ginecólogo Oncólogo  
Hospital Regional de Talca

**José M. Craig Vidal**

Ginecólogo Obstetra  
Red Salud UC-Christus

**Florencia de Barbieri Magnone**

Instructor Adjunto  
Departamento de Radiología, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**María Gabriela Doberti Dragnic**

Médico Internista  
Hospital Padre Hurtado

**Enrique Donoso Siña**

Profesor Titular  
División de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Guillermo Durruty Velasco**

Profesor Asistente Adjunto  
División Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**María C. Espinosa Ortega**

Endocrinóloga Adultos  
Clínica Alemana, Santiago  
Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo

**Claudio Fierro Neudörfer**

Anestesiólogo  
Clínica Santa María, Santiago

**Carla Fuentes Ponce**

Kinesióloga  
Red de Salud UC-Christus

**Karen García Astudillo**

Ginecóloga Oncóloga  
Hospital Sótero del Río  
Red de Salud UC-Christus

**Cristián García Bruce**

Profesor Titular  
Departamento de Radiología, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Patricia García Cañete**

Profesor Titular  
División de Imágenes, Laboratorio y Patología, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Fernanda Garrido Oyarzún**

Ginecóloga Obstetra  
Clínica Universidad de Los Andes

**Howard B. Goldman**

Professor  
Department Urology  
Glickman Urological and Kidney Institute  
Cleveland Clinic, Ohio, EEUU

**Carolina González Roca**

Profesor Asistente  
Centro de Medicina Reproductiva y Atención Integral  
del Adolescente (CEMERA)  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

**Matías González Tugas**

Profesor Asociado  
División de Neurociencias, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Gilberto González Vicente**

Profesor Asociado  
Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Bruno Grassi Corrales**

Instructor Adjunto  
Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo,  
Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Mónica Grez Artiguez**

Instructor Adjunto  
División de Salud Pública y Medicina Familiar  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Rodrigo Guzmán Rojas**

Profesor Asistente  
Departamento de Obstetricia y Ginecología, Campus Norte  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

**Catalina Histchfeld Bellolio**

Ginecóloga Obstetra  
Red de Salud UC-Christus

**Álvaro Huete Garín**

Profesor Asociado  
Departamento de Radiología, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Sofía Ihle Soto**

Psiquiatra Adultos  
Red de Salud UC-Christus

**Waldo Jiménez Diedler**

Profesor Asociado  
Division Gynecologic Oncology, Michael G. DeGroote  
School of Medicine  
McMaster University, Canadá

AUTORES

**Julieta Klaassen Lobos**

Profesor Asociado

Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo,  
Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Héctor Lacassie Quiroga**

Profesor Asociado

División de Anestesiología, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Raúl Larraguibel Pantoja**

Ginecólogo Oncólogo

Hospital Clínico San Borja Arriarán

**Andrés Lehuedé Massa**

Ginecólogo Oncólogo

Clínica Ciudad del Mar, Viña del Mar

**Rodrigo Macaya Pivot**

Ginecólogo Obstetra

Departamento de Obstetricia y Ginecología  
Clínica Las Condes

**Alejandro Manzur Yanine**

Ginecólogo Obstetra

Clínica Monteblanco

**Marcelo Marconi Toro**

Profesor Asistente

Departamento de Urología, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Alejandro Martínez Aguayo**

Profesor Asociado

División de Pediatría, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Carolina Mendoza Fuentes**

Endocrinóloga Infantil

Red de Salud UC-Christus

**Marcela Menéndez Ancelovici**

Profesor Asistente Adjunto

División Obstetricia y Ginecología, División de Pediatría, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Paulina Merino Osorio**

Ginecóloga Infanto-Juvenil

Instituto de Investigación Materno Infantil  
Profesor Asistente, Facultad de Medicina  
Universidad de Chile

**Oriana Molina Ávila**

Kinesióloga

Red de Salud UC-Christus

**María E. Molina Pezoa**

Profesor Asociado Adjunto

Departamento Cirugía Digestiva, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Rodrigo Montaña Rodríguez**

Profesor Asociado Adjunto

División de Anestesiología, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Manuel Moreno González**

Profesor Asistente Adjunto

Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo,  
Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**María E. Navarro Ortega**

Profesor Asistente Adjunto

Departamento de Radiología, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Claudio Nazar Jara**

Profesor Asociado Adjunto

División de Anestesiología, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Omar Nazzal Nazal**

Profesor Asociado

Departamento Obstetricia y Ginecología, Campus Centro  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

**Jorge Neira Miranda**

Profesor Asociado Adjunto

División Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Carolina Orellana Campos**

Ginecóloga Infanto-Juvenil

Hospital Roberto Del Río

Unidad Sexología Forense Servicio Médico Legal

**Elisa Orlandini Sánchez**

Becada Ginecología Oncológica

División Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Gonzalo Palominos Salas**

Residente de Coloproctología

Departamento de Cirugía Digestiva, Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Carolina Pastene Saldías**

Ginecóloga Infanto-Juvenil

Clínica de la Mujer, Viña del Mar y Clínica Las Condes

**Alejandro Pattillo Garnham**

Ginecólogo Obstetra

Clínica Puerto Varas

**Milenko Pavlovic Bader**

Ginecólogo Obstetra  
Hospital Eloísa Díaz Insunza, La Florida  
Red Salud UC-Christus

**Rodrigo Pineda Alarcón**

Instructor Adjunto  
División Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina  
Pontifícia Universidad Católica de Chile

**Javier Pizarro Berdichevsky**

Instructor Adjunto  
División Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina  
Pontifícia Universidad Católica de Chile

**Felipe Pollak Cornejo**

Profesor Asistente Adjunto  
Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo,  
Escuela de Medicina  
Pontifícia Universidad Católica de Chile

**Cristián Pomés Correa**

Profesor Asistente Adjunto  
División Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina  
Pontifícia Universidad Católica de Chile

**Maravilla Raue Ortega**

Anatómico Patólogo  
Hospital Sótero del Río  
Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae

**Dravna Razmilic Valdés**

Profesor Asistente Adjunto  
Departamento de Radiología, Escuela de Medicina  
Pontifícia Universidad Católica de Chile

**Nicolás Sáez Orellana**

Ginecólogo Oncólogo  
Hospital Sótero del Río  
Red de Salud UC-Christus

**Andrea Schilling Redlich**

Ginecóloga Infanto-Juvenil  
Clínica Alemana, Santiago  
Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo

**Carolina Schulin-Zeuthen Pincheira**

Ginecóloga Infanto-juvenil  
Departamento de Obstetricia y Ginecología  
Clínica Las Condes

**Paula Sperry Sperry**

Ginecóloga Obstetra  
Red Salud UC-Christus

**Eugenio Suárez Pacheco**

Profesor Asistente  
Departamento de Obstetricia y Ginecología, Campus Centro  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

**Carlos Troncoso Reyes**

Ginecólogo Obstetra  
Clínica IVI

**Harumi Tsunekawa Osaki**

Enfermera Matrona  
Red de Salud UC-Christus

**Pilar Valenzuela Mazo**

Instructor Adjunto  
División Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina  
Pontifícia Universidad Católica de Chile

**Sergio Varela Contreras**

Ginecólogo Obstetra  
Red de Salud UC-Christus

**María Soledad Velasco Larach**

Endocrinóloga Adultos  
Clínica Alemana, Santiago  
Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo

**Angie Vergara Rivera**

Ginecóloga Obstetra  
Red de Salud UC-Christus

**Catalina Vial Allende**

Radióloga  
Red Salud UC-Christus

**Sebastián Vigueras Torrealba**

Ginecólogo Obstetra  
Hospital Eloísa Díaz Insunza, La Florida  
Red Salud UC-Christus

**Andrea von Hoveling Schindler**

Instructor  
Centro de Medicina Reproductiva y Desarrollo Integral del Adolescente (CEMERA)  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

**Milena Zamboni Torres**

Profesor Asistente Adjunto  
División Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina  
Pontifícia Universidad Católica de Chile

**Álvaro Zúñiga Avendaño**

Profesor Asistente  
Departamento de Urología, Escuela de Medicina  
Pontifícia Universidad Católica de Chile

*A Margarita, mi madre, quien ayer, hoy y siempre  
continuará mostrándome la senda del servicio y apoyándome  
incondicionalmente en los desafíos que han de venir...*

*Contento Señor Contento abrazamos tu voluntad.*

MAURICIO CUELLO

*A Paulina, Simón y Matilde, por su constante apoyo  
y cariño, en cada nuevo desafío.*

VÍCTOR MIRANDA

*A Javier por su compañía y apoyo incondicional  
en todas nuestras aventuras y proyectos.*

CONSTANZA RALPH



# ÍNDICE DE CAPÍTULOS

Prólogo a la Primera Edición .....	19
Prólogo a la Segunda Edición .....	21

## PARTE I · SALUD DE LA MUJER

<b>Capítulo 1.</b> Epidemiología .....	25
ENRIQUE DONOSO S.	
<b>Capítulo 2.</b> Control ginecológico y exámenes preventivos .....	40
SEBASTIÁN VIGUERA T.	
<b>Capítulo 3.</b> Vacunas contra virus papiloma humano .....	45
OMAR NAZZAL N. Y ROBERTO ALTAMIRANO A.	
<b>Capítulo 4.</b> Manejo de PAP alterado .....	52
OMAR NAZZAL N., EUGENIO SUÁREZ P. Y RAÚL LARRAGUIBEL P.	
<b>Capítulo 5.</b> Tamizaje y tratamiento de infecciones de transmisión sexual .....	62
CONSTANZA RALPH T., MILENA ZAMBONI T. Y PATRICIA GARCÍA C.	
<b>Capítulo 6.</b> Métodos de planificación familiar .....	73
CONSTANZA RALPH T., CAROLINA PASTENE S. Y JORGE NEIRA M.	
<b>Capítulo 7.</b> Sexualidad humana .....	89
JORGE NEIRA M. Y MAURICIO BESIO R.	
<b>Capítulo 8.</b> Evaluación médica en pacientes víctimas de violencia sexual .....	102
ORIANA CARRASCO S. Y CAROLINA ORELLANA C.	
<b>Capítulo 9.</b> Trastornos del ánimo específicos de la mujer .....	113
LUIGI ACCATINO S., SOFÍA IHLE S. Y MATÍAS GONZÁLEZ T.	
<b>Capítulo 10.</b> Obesidad y resistencia a la insulina en la mujer .....	120
MANUEL MORENO G. Y FELIPE POLLAK C.	
<b>Capítulo 11.</b> Tratamiento no farmacológico de la obesidad y resistencia a la insulina .....	126
FELIPE POLLAK C. Y MANUEL MORENO G.	

**PARTE II · GINECOLOGÍA GENERAL**

<b>Capítulo 12.</b> Embriología y anatomía del aparato genital femenino .....	137
MAURICIO CUELLO F.	
<b>Capítulo 13.</b> Fisiología de la reproducción .....	154
CATALINA HITSCHFELD BELLOLIO Y RODRIGO MACAYA PIVET	
<b>Capítulo 14.</b> Semiología ginecológica .....	163
PAULA SPERRY S. Y NICANOR BARRENA G.	
<b>Capítulo 15.</b> Conceptos básicos de histología y anatomía patológica en ginecología .....	175
MARAVILLA RAUE	
<b>Capítulo 16.</b> Ultrasonografía ginecológica: generalidades e indicaciones .....	201
HARUMI TSUNEKAWA O. Y CLAUDIA CELLE T.	
<b>Capítulo 17.</b> Rol de las imágenes radiológicas en el diagnóstico de la patología ginecológica .....	233
ÁLVARO HUETE G., JOSÉ CRAIG V., CATALINA VIAL A. Y MAURICIO CUELLO F.	
<b>Capítulo 18.</b> Enfermedad inflamatoria pelviana .....	253
MILENA ZAMBONI T.	
<b>Capítulo 19.</b> Embarazo ectópico .....	259
MILENA ZAMBONI T. Y MAURICIO CUELLO F.	
<b>Capítulo 20.</b> Miomas uterinos .....	269
M. FERNANDA GARRIDO O. Y CRISTIAN POMÉS C.	
<b>Capítulo 21.</b> Dolor pélvico crónico de origen ginecológico y vulvodinia .....	286
M. FERNANDA GARRIDO O. Y VÍCTOR MIRANDA H.	
<b>Capítulo 22.</b> Endometriosis .....	302
CLAUDIA CELLE T., CRISTIÁN POMÉS C. Y GUILLERMO DURRUTY V.	
<b>Capítulo 23.</b> Diagnóstico y manejo del aborto .....	312
MAURICIO CUELLO F.	
<b>Capítulo 24.</b> Aborto recurrente .....	319
ALEJANDRO MANZUR Y.	
<b>Capítulo 25.</b> Enfrentamiento diagnóstico y terapéutico del tumor anexial .....	330
MAURICIO CUELLO F.	
<b>Capítulo 26.</b> Patología vulvar benigna .....	342
NICOLÁS SÁEZ O. Y MAURICIO CUELLO F.	
<b>Capítulo 27.</b> Ética en ginecología .....	356
MAURICIO BESIO R.	

**PARTE III · ENDOSCOPIA GINECOLÓGICA**

<b>Capítulo 28.</b> Conceptos básicos en histeroscopía .....	365
CLAUDIA CELLE T., CRISTIÁN POMÉS C. Y GUILLERMO DURRUTY V.	

## ÍNDICE DE CAPÍTULOS

<b>Capítulo 29.</b> Conceptos básicos en laparoscopía .....	373
CLAUDIA CELLE T., CRISTIÁN POMÉS C. Y GUILLERMO DURRUTY V.	

## PARTE IV · CUIDADOS PERIOPERATORIOS Y COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA GINECOLÓGICA

<b>Capítulo 30.</b> Evaluación preoperatoria de la cirugía ginecológica .....	387
HÉCTOR J. LACASSIE Q. Y CLAUDIO NAZAR J.	
<b>Capítulo 31.</b> apoyo nutricional en los cuidados perioperatorios y complicaciones de la cirugía ginecológica .....	401
JULIETA KLAASSEN L. Y BRUNO GRASSI C.	
<b>Capítulo 32.</b> Profilaxis en cirugía ginecológica .....	412
CONSTANZA RALPH T. Y MAURICIO CUENCO F.	
<b>Capítulo 33.</b> Dolor agudo postoperatorio .....	423
CLAUDIO FIERRO N.	
<b>Capítulo 34.</b> Paro cardíaco .....	441
RODRIGO A. MONTAÑA R.	
<b>Capítulo 35.</b> complicaciones en cirugía laparoscópica ginecológica .....	452
MILENKO PAVLOVIC B.	

## PARTE V · UROGINECOLOGÍA Y CIRUGÍA RECONSTRUCTIVA DE PISO PÉLVICO

<b>Capítulo 36.</b> Incontinencia de orina .....	467
VÍCTOR MIRANDA H. Y JAVIER PIZARRO B.	
<b>Capítulo 37.</b> Evaluación y manejo del prolапso genital .....	474
JAVIER PIZARRO, RODRIGO PINEDA, VÍCTOR MIRANDA Y HOWARD GOLDMAN	
<b>Capítulo 38.</b> Ultrasonido de piso pélvico .....	487
RODRIGO GUZMÁN R. Y ALEJANDRO PATTILLO G.	
<b>Capítulo 39.</b> Disfunciones defecatorias .....	504
GONZALO PALOMINOS S., FELIPE BELLOLIO R. Y MARÍA ELENA MOLINA P.	
<b>Capítulo 40.</b> Rehabilitación de piso pélvico .....	522
ORIANA MOLINA A. Y CARLA FUENTES	

## PARTE VI · ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA

<b>Capítulo 41.</b> Pubertad normal y patológica en la mujer .....	539
ALEJANDRO MARTÍNEZ-AGUAYO Y PAULINA MERINO O.	
<b>Capítulo 42.</b> Síndrome de ovario poliquístico e hiperandrogenismo .....	559
RODRIGO MACAYA P.	
<b>Capítulo 43.</b> Hiperandrogenismo en la adolescencia .....	576
CAROLINA PASTENE S. Y PAULINA MERINO O.	

<b>Capítulo 44.</b> Hiperprolactinemia .....	590
M. SOLEDAD VELASCO L. Y M. CONSUELO ESPINOSA O.	
<b>Capítulo 45.</b> Alteraciones del ciclo menstrual en adolescentes .....	596
CAROLINA SCHULIN-ZEUTHEN P Y PAULINA MERINO O.	
<b>Capítulo 46.</b> Menopausia .....	611
PILAR VALENZUELA M.	
<b>Capítulo 47.</b> Osteoporosis postmenopáusica .....	619
GILBERTO GONZÁLEZ V.	
<b>Capítulo 48.</b> Terapia hormonal .....	632
PILAR VALENZUELA M.	
<b>Capítulo 49.</b> Falla ovárica prematura .....	643
M. SOLEDAD VELASCO L. Y M. GABRIELA DOBERTI D.	

## PARTE VII · GINECOLOGÍA INFANTOJUVENIL

<b>Capítulo 50.</b> Aspectos generales y examen físico en ginecología infantojuvenil .....	655
MARCELA MENÉNDEZ A. Y CONSTANZA RALPH T.	
<b>Capítulo 51.</b> Vulvovaginitis en pacientes prepuberales .....	660
MARCELA MENÉNDEZ A., CAROLINA SCHULIN-ZEUTHEN P Y CONSTANZA RALPH T.	
<b>Capítulo 52.</b> Sangrado genital anormal en niñas y adolescentes .....	665
CAROLINA PASTENE S. Y CAROLINA MENDOZA F.	
<b>Capítulo 53.</b> Algia pélvica en adolescentes: enfrentamiento diagnóstico y manejo .....	677
CONSTANZA RALPH T. Y ORIANA CARRASCO S.	
<b>Capítulo 54.</b> Endometriosis en adolescentes: aproximación diagnóstica y manejo .....	687
CONSTANZA RALPH T. Y ORIANA CARRASCO S.	
<b>Capítulo 55.</b> Actualizaciones en sexualidad y anticoncepción en adolescentes .....	696
ANDREA VON HOVELING S. Y ANDREA SCHILLING R.	
<b>Capítulo 56.</b> Métodos anticonceptivos de larga duración en adolescentes .....	712
CAROLINA GONZÁLEZ R.	
<b>Capítulo 57.</b> Inducción de la pubertad y sustitución hormonal en el hipogonadismo .....	719
MARCELA MENÉNDEZ A.	
<b>Capítulo 58.</b> Cuidados ginecológicos y sexualidad de niñas y adolescentes con discapacidad intelectual .....	725
CAROLINA PASTENE S.	
<b>Capítulo 59.</b> Estudios de imágenes en las patologías ginecológicas más frecuentes en niñas y adolescentes .....	737
FLORENCIA DE BARBIERI M. Y CRISTIÁN GARCÍA B.	

**PARTE VIII · TRASTORNOS REPRODUCTIVOS**

<b>Capítulo 60.</b> Estudio de la pareja infértil .....	749
ALEJANDRO MANZUR YANINE	
<b>Capítulo 61.</b> Estudio de la reserva ovárica .....	754
ANGIE VERGARA RIVERA	
<b>Capítulo 62.</b> Conceptos básicos del manejo de la patología masculina .....	761
MARCELO MARCONI T.	
<b>Capítulo 63.</b> Técnicas de reproducción asistida de baja complejidad .....	770
ALEJANDRO MANZUR YANINE	
<b>Capítulo 64.</b> Técnicas de reproducción asistida de alta complejidad .....	778
CARLOS TRONCOSO REYES	
<b>Capítulo 65.</b> Técnicas de preservación de la fertilidad .....	788
SERGIO VARELA C., MAURICIO CUELLO F. Y CARLOS TRONCOSO R.	

**PARTE IX · MAMA**

<b>Capítulo 66.</b> Anatomía y fisiología de la mama .....	801
MAURICIO CAMUS A.	
<b>Capítulo 67.</b> Patología benigna de la mama .....	818
MAURICIO CAMUS A.	
<b>Capítulo 68.</b> Patología maligna de la mama .....	837
MAURICIO CAMUS A.	
<b>Capítulo 69.</b> Imágenes en patología mamaria .....	852
DRAVNA RAZMILIC V. Y MARÍA ELENA NAVARRO O.	

**PARTE X · ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA**

<b>Capítulo 70.</b> Cáncer de vulva .....	867
WALDO JIMÉNEZ F.	
<b>Capítulo 71.</b> Cáncer de vagina .....	880
ELISA ORLANDINI S. Y MAURICIO CUELLO F.	
<b>Capítulo 72.</b> Tratamiento de la neoplasia intraepitelial .....	887
OMAR NAZZAL N., EUGENIO SUAREZ P. Y RAÚL LARRAGUIBEL P.	
<b>Capítulo 73.</b> Cáncer de cuello uterino .....	894
ANDRÉS LEHUEDÉ M., NICANOR BARRENA M. Y MAURICIO CUELLO F.	
<b>Capítulo 74.</b> Cáncer de endometrio .....	904
ANDRÉS LEHUEDÉ M., NICANOR BARRENA M. Y MAURICIO CUELLO F.	
<b>Capítulo 75.</b> Sarcomas uterinos .....	917
MAURICIO CUELLO F.	

<b>Capítulo 76.</b> Cáncer de ovario epitelial, de las trompas de falopio y del peritoneo .....	927
NICOLÁS SÁEZ O., KAREN GARCÍA A., JORGE BRAÑES Y. Y MAURICIO CUELLO F.	
<b>Capítulo 77.</b> Cáncer de ovario no epitelial .....	943
MAURICIO CUELLO F.	
<b>Capítulo 78.</b> Enfermedad trofoblástica gestacional .....	949
ELISA ORLANDINI S. Y MAURICIO CUELLO F.	
<b>Capítulo 79.</b> Cuidados paliativos en oncología ginecológica .....	960
RAIMUNDO CORREA B., MÓNICA GREZ A., ÁLVARO ZÚÑIGA A. Y EDUARDO BRUERA	

## **PARTE XI · MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA**

<b>Capítulo 80.</b> Conceptos de medicina basada en la evidencia en ginecología .....	981
VÍCTOR MIRANDA H.	

## PRÓLOGO A LA PRIMERA EDICIÓN

Durante los últimos años el creciente número de alumnos que acceden a la Escuela de Medicina ha forzado a que la práctica clínica sea desarrollada de manera necesaria en diversos centros. A pesar de la búsqueda de uniformidad en criterios, existen diferencias significativas en dicha práctica entre las distintas instituciones. A fin de facilitar el aprendizaje y la incorporación de nuestros alumnos a la práctica ginecológica, creímos necesario el que desarrolláramos pautas de práctica clínica que fueran un complemento al material escrito y la experiencia práctica que reciben durante su formación de pregrado.

Estas pautas no ambicionan en constituirse en un texto o tratado de ginecología. Su objetivo final es solo ser una fuente de información de acceso fácil, de consulta rápida durante el quehacer diario de nuestros alumnos. Su contenido está destinado de forma primaria al pregrado, pero creemos que por su estructura y temario será también útil tanto a nuestros residentes que se inician en la especialidad como a enfermeras-matronas y médicos generales que se enfrentan a pacientes con patología ginecológica.

A fin de cumplir con el objetivo de desarrollar un manual amplio en contenido pero sucinto a la vez, lo ideamos y diseñamos al final en formato de bolsillo. Los contenidos fueron divididos en secciones que representan las grandes áreas del quehacer ginecológico. En siete secciones se abarcan los temas sobre el manejo perioperatorio, la ginecología general, endocrinología ginecológica, infertilidad, oncología ginecológica, ginecología infanto-juvenil y otras áreas de interés o consulta frecuente. De este modo esperamos cubrir tanto los temas más relevantes de la especialidad como datos útiles y prácticos.

Los temas fueron desarrollados por miembros del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, incluidos los dos editores del manual. Todos los capítulos fueron revisados por los editores a fin de mantener la uniformidad de estilo y criterios.

Esperamos que este esfuerzo conjunto de nuestros académicos llegue a constituir una herramienta útil y uniforme en el diagnóstico, manejo y tratamiento de patologías habituales en la especialidad, con el sello de nuestra escuela y que sea de consulta frecuente en la práctica día a día de nuestros educandos como también en su desempeño médico futuro.

Con espíritu docente y eterno agradecimiento para con nuestros profesores y pares.

DRES. MAURICIO CUELLO FREDES Y CRISTIÁN POMÉS CORREA  
*Editores*



## PRÓLOGO A LA SEGUNDA EDICIÓN

Ya han pasado 10 años desde la primera edición de este libro. Pese a ello, la vigencia de sus contenidos se ha mantenido gran parte de todo este tiempo. Desde su aparición, múltiples generaciones de alumnos de nuestra institución y de otras, matronas, médicos generales y especialistas en formación, tanto de Chile como del extranjero, han transitado por sus páginas en busca de conocimiento y respuesta rápida a los desafíos que el quehacer habitual les plantea.

La positiva recepción observada, graficada en alumnos leyendo sus páginas en pasillos, residencia, patios, o usándolo como material de estudio y citándolo como referencia frente a las preguntas de docentes y pacientes, nos ha hecho sentirnos orgullosos de la obra creada y a la vez nos ha motivado a buscar nuevas estrategias para facilitar el acceso a su contenido. En estos años hemos comprendido que el concepto de libro ya no se restringe al formato impreso y que debe expandirse hacia el formato digital, que debe estar abierto a la comunicación y retroalimentación continua por parte del usuario, accesible en las redes, todo lo cual le da vida y evolución oportuna. Es por ello que nos planteamos un nuevo desafío: crear un libro tanto impreso como digital, que además de hojearse, donde estuviera disponible en términos físicos, pudiera accederse fácilmente a través de dispositivos portátiles.

Fiel reflejo del espíritu universitario e innovador de nuestra casa de estudios, de la importancia que se da a la mentoría o tutoría para la incorporación, crecimiento y consolidación de las nuevas generaciones de académicos en nuestra comunidad, esta nueva versión ha incluido profesores con distinta trayectoria, experiencia y vivencias personales. La mezcla de visiones diferentes, de nuevas ideas y de análisis crítico, da riqueza y pluralidad al conocimiento entregado en este libro. No cabe duda de que una guía clínica renovada es la resultante de la mezcla entre la savia joven y la savia nueva. Es por ello que desde los editores a los autores son reflejo de esta combinación virtuosa.

Esta nueva edición cuenta con la misma estructura de la edición anterior, dividida en secciones que abordan los grandes temas de la ginecología. Sin embargo, la temática se ha ampliado de modo significativo. Si la primera edición incluía poco más de cuarenta capítulos, esta nueva edición aborda más de setenta temas. Todos los capítulos originales han sido revisados y actualizados. Tanto para los capítulos originales como para los nuevos hemos convocado a especialistas jóvenes y experimentados, de nuestra casa de estudios y de otras, nacionales e internacionales, a fin de que estas pautas pudieran ser más inclusivas y reflejo de la realidad global. Dentro de los nuevos temas están los siguientes: virus papiloma humano y vacunas, tamizaje de las infecciones de transmisión sexual, sexualidad normal y anormal, trastornos disfóricos de la mujer, obesidad, fisiología reproductiva, paro cardiorrespiratorio, ética en ginecología, disfunciones defecatorias, kinesiología del piso pélvano, osteoporosis, falla ovárica, endometriosis en adolescentes, anticoncepción, imagenología en ginecología, técnicas de fertilización, preservación de la fertilidad, cuidados paliativos, entre otros.

Esperamos que esta nueva versión tenga la misma recepción que la anterior, que despierte el interés de los que la lean por dedicarse a servir en pos de garantizar la salud integral de la mujer. Si a partir del apoyo en estas páginas, el actuar guiado de uno de nuestros educandos determina un beneficio en una mujer, entonces nos damos por más que pagados.

Finalmente, no podemos dejar de agradecer a los maestros que nos dieron las bases para ser los que somos hoy, en especial a nuestro maestro chileno y latinoamericano de la ginecología y obstetricia, Dr. Rodolfo Wild Ambroggio, quien aún vibra y muestra pasión cuando se trata de enseñar. Así también, debemos agradecer a cada uno de los autores, quienes sabemos han tenido la generosidad de dedicar tiempo personal o familiar en pos de contribuir a enseñar a los que nos reemplazarán.

Con profundo y sincero agradecimiento a nuestros educandos, pares y maestros.

DRES. MAURICIO CUELLO FREDES, VÍCTOR MIRANDA HERMOSILLA  
Y CONSTANZA RALPH TRONCOSO  
*Editores*

---



Parte I  
Salud de la Mujer



# Capítulo 1

## EPIDEMIOLOGÍA

ENRIQUE DONOSO S.

### INTRODUCCIÓN

El principal objetivo de este texto de ginecología es contribuir a la capacitación de los profesionales que en forma directa o indirecta se relacionan con el cuidado integral de la salud de la mujer.

Se define a la ginecología como aquella rama de la medicina que se preocupa de las enfermedades del aparato reproductor femenino; sin embargo, la condición de mujer involucra una serie de aspectos que van más allá de lo estrictamente orgánico y que incide en su salud, como es lo referente a los cambios psicoafectivos que evolucionan a lo largo de las diferentes etapas de la vida de la mujer, como es la niñez, la adolescencia, la edad fértil y la vejez.

Cada una de estas etapas de la vida de la mujer y los problemas ginecológicos asociados, deben ser conocidos por el equipo de salud, para el cuidado integral, en especial para entregar de manera oportuna los contenidos educacionales que permitan el autocuidado. Es por eso que el cuidado integral de la salud de la mujer es multidisciplinario, empezando por padres y profesores, y el equipo de salud formado por pediatras, gineco-obstetras, enfermeras, matronas, profesionales de la salud mental y por último, el geriatra.

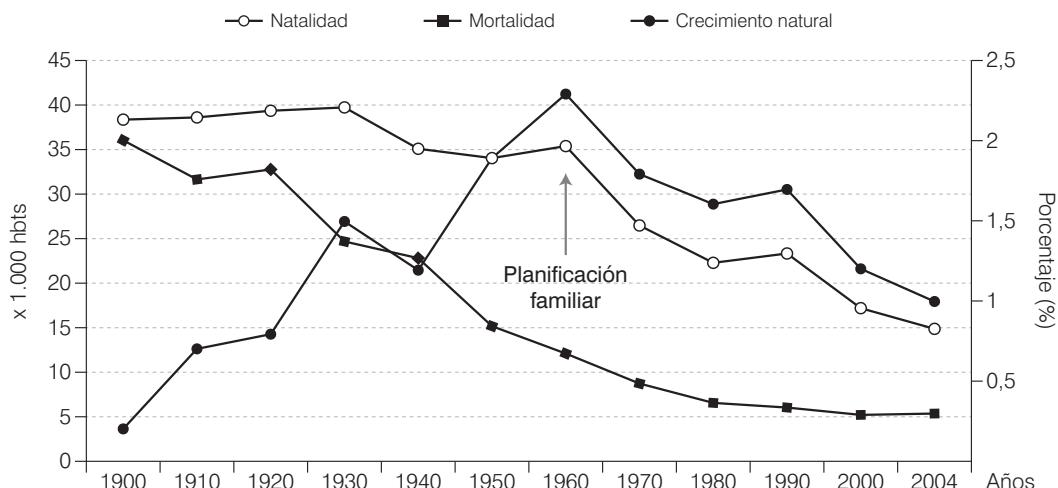
Los problemas más relevantes de la salud sexual y reproductiva de la mujer, que constituyen problemas de salud pública, son el control de la fecundidad (embarazo adolescente), el abuso sexual, las infecciones de transmisión sexual

(VIH/sida), los derivados del embarazo parto y puerperio (muerte materna), el cáncer ginecológico y los asociados a la menopausia (osteoporosis, disfunción sexual, incontinencia urinaria).

A continuación desarrollaremos algunos aspectos generales de la salud de la mujer. Otros aspectos y mayores detalles los encontrarán en los diferentes capítulos del texto.

### ALGUNOS ASPECTOS DEMOGRÁFICOS

Chile en la actualidad se encuentra cursando el proceso demográfico denominado “transición demográfica avanzada”. Esto significa que el país tiene una baja tasa de natalidad y mortalidad, por lo tanto un crecimiento natural bajo, propio de los países desarrollados o cercanos al desarrollo. En la Figura 1 se presenta la transición demográfica de Chile entre 1900 y 2004. Observamos que en 1900 el país tenía una alta tasa de natalidad y mortalidad, con un crecimiento natural inferior al 0,5% anual. Con el desarrollo del país, la mortalidad general desciende, aunque mantiene una alta natalidad que trae como consecuencia un crecimiento natural en ascenso cercano al 2,5% anual a mediados de la década de 1960. En esa década se introducen en Chile los métodos anticonceptivos, con la consiguiente baja de la natalidad, y que si es asociada al continuo descenso de la mortalidad, provoca un importante

**Figura 1-1.** Transición demográfica, Chile 1900-2004

descenso del crecimiento natural, el que en la actualidad es inferior al 1% anual. Estos cambios producen en la población una asimetría en sus diferentes grupos etarios, siendo los más destacables el envejecimiento poblacional, por un aumento de la población de 60 o más años, y una disminución en la población de 15 o menos años. El aumento de la población de mujeres de 50 o más años hace que se incremente la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles que se asocian al cáncer en general y al cáncer ginecológico en particular. Similar situación acontece con el envejecimiento de la mujer en edad fértil, que aumenta los embarazos en edad avanzada ( $\geq 40$  años) y que incide de modo significativo en la mortalidad materna y la morbilidad perinatal (Figura 1-1).

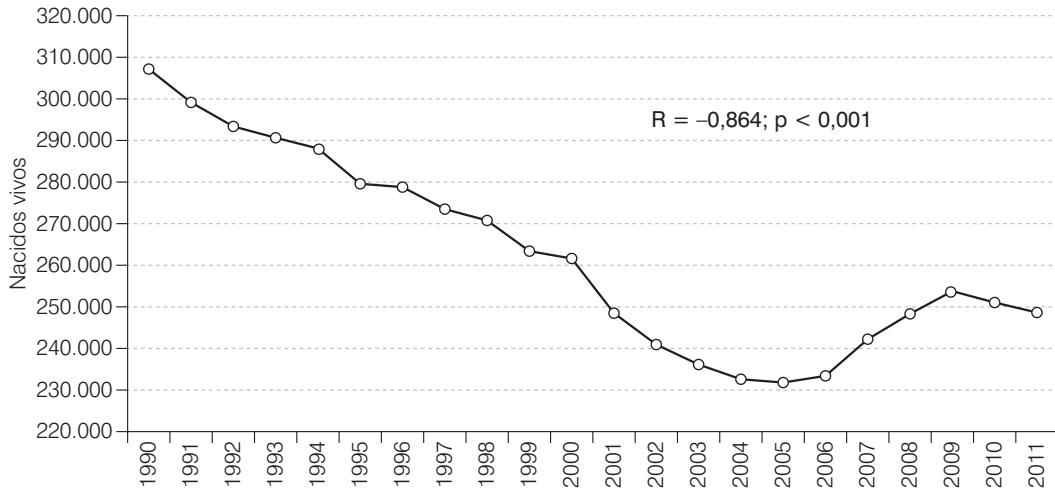
## PLANIFICACIÓN FAMILIAR

Uno de los avances más importantes en lo referente a la salud de la mujer en Chile, fue la introducción de los métodos anticonceptivos, en noviembre de 1965, cuando el Consejo Técnico del Servicio Nacional de Salud aprueba en forma unánime el informe presentado por el Subdepartamento de

Fomento de la Salud, sobre Política de Regulación de la Natalidad, y lo incorpora al programa de Atención Materna del Servicio Nacional de Salud en sus consultorios externos. Los objetivos de ese programa era reducir la alta tasa de mortalidad materna por aborto séptico, la gran multiparidad y otras complicaciones obstétricas como la hemorragia del periparto y la alta tasa de mortalidad infantil, que se encontraba radicada en especial en los sectores más pobres del país.

El efecto de la planificación familiar en la natalidad se muestra en la Figura 1-2, donde se aprecia la tendencia descendente significativa de los nacidos vivos entre 1990 y 2011: desde el 2001 en adelante la natalidad en Chile está estacionaria (adaptado de los datos de los Anuarios de Estadísticas Vitales del Instituto Nacional de Estadísticas). Similar tendencia siguen las tasas de mortalidad materna general y por aborto, como veremos más adelante. Esto muestra el beneficio de la planificación familiar en los indicadores de mortalidad de la mujer como consecuencia del proceso reproductivo.

La introducción de los métodos anticonceptivos en Chile en la década de los sesenta permitió a la mujer controlar el número de embarazos y

**Figura 1-2.** Tendencia de los nacidos vivos, Chile 1990-2011

no recurrir al aborto inducido para limitar su fecundidad. En 1960, la tasa global de fecundidad del país era 5 hijos-hijas por mujer y en 2011 de 1,89 hijos-hijas por mujer, por debajo de la tasa de recambio poblacional, definida como de 2,1 hijo-hija por mujer. Esto significa que en la actualidad los hijos nacidos por cada mujer no serían suficientes para renovar la población al momento del fallecimiento de sus progenitores. Sin embargo, el control de la fecundidad ha permitido a la mujer alcanzar un mayor desarrollo personal en lo educacional y económico, como también permite un mejor bienestar de sus hijos en lo que se refiere a educación y vivienda en especial. Como ya mencionamos, la mujer debía recurrir al aborto inducido para controlar su fecundidad, con un alto costo familiar y del país para atender las complicaciones derivadas del aborto inducido.

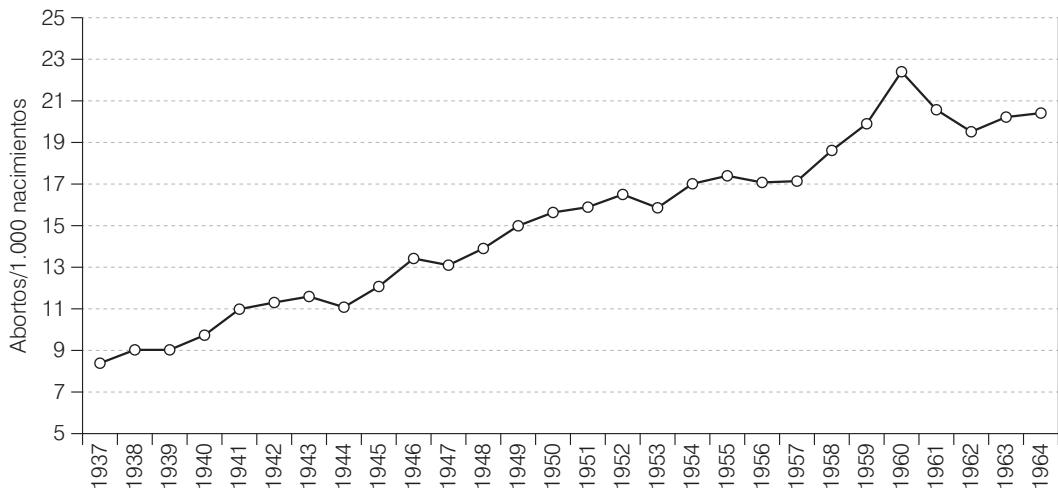
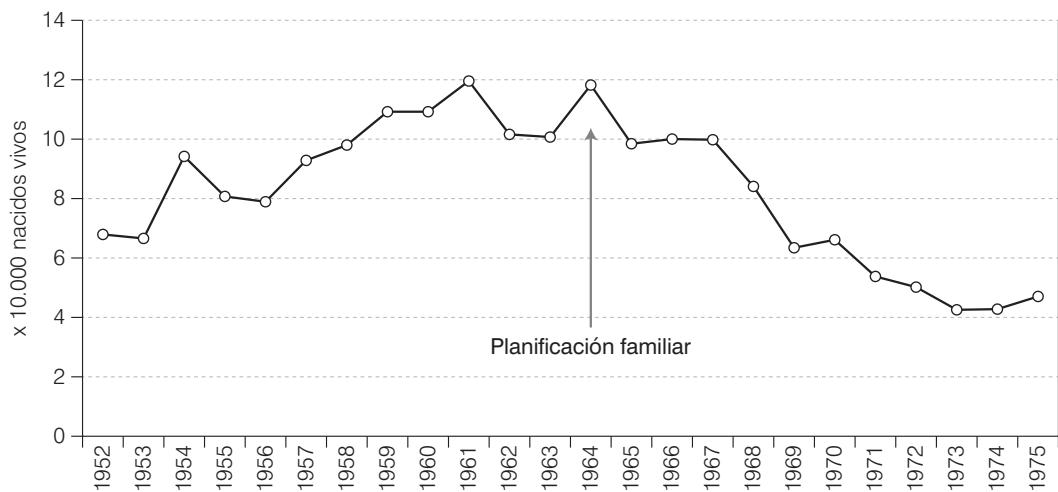
## MORTALIDAD MATERNA

Antes de la introducción de la planificación familiar, Chile tenía una de las tasas de mortalidad materna general más altas de Latinoamérica, la que en 1963 alcanzaba a 273/100.000 nacidos

vivos, y 38,8% (106/100.000 nacidos vivos) era secundaria a complicaciones del aborto séptico por embarazo no deseado. Las causas invocadas eran en lo fundamental socioeconómicas, por lo que se infería que la mujer recurría al aborto como un método de control de su fecundidad. En la Figura 1-3 se aprecia la tendencia ascendente de la razón entre abortos/1.000 nacimientos, entre 1937 y 1963, previo a la introducción de los métodos anticonceptivos en el sistema público, que alcanzó una razón de 22 abortos por 1.000 nacimientos.

La introducción de los métodos anticonceptivos produjo un fuerte descenso de la mortalidad materna por aborto desde 1964 en adelante (Figura 1-4).

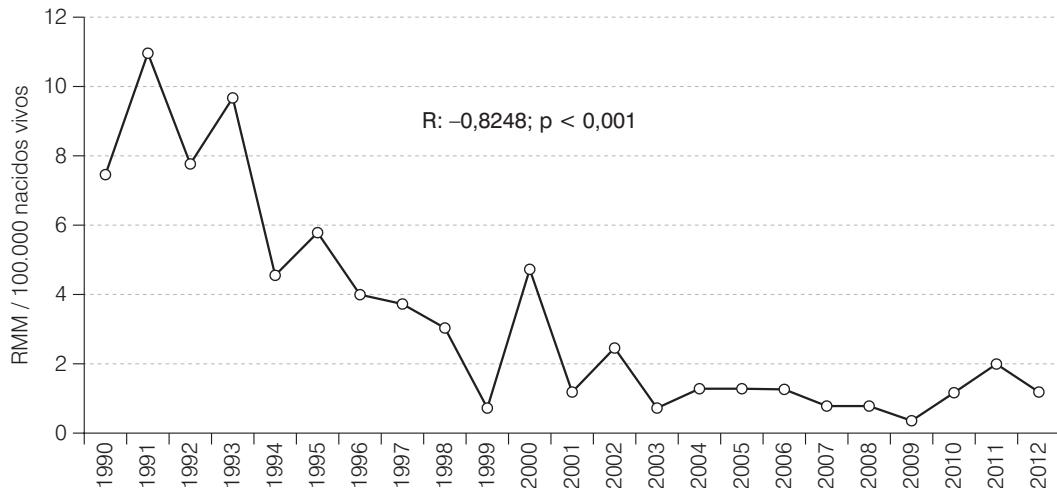
En la actualidad, el amplio uso de métodos anticonceptivos, tanto en el sistema público como privado, hace que la muerte materna como consecuencia del aborto sea excepcional y ha dejado ser un problema de salud pública en Chile, como se observa su tendencia entre 1990 y 2012 (Figura 1-5) (elaboración propia de datos obtenidos de los Anuarios de Estadísticas Vitales del Instituto Nacional de Estadísticas, 1990-2012).

**Figura 1-3.** Tendencia de la razón abortos/1.000 nacimientos, Chile 1937-1964**Figura 1-4.** Mortalidad materna por aborto (número de muertes maternas/10.000 nacidos vivos), Chile 1952-1975

Sin embargo, la mortalidad materna por aborto aún se ubica entre las tres primeras causas de muerte materna, pero tal como mencionamos, con una significativa reducción. En la Tabla 1-1, se compara la mortalidad materna global y las tres primeras causas de mortalidad materna entre

el período 1990-2000 y 2001-2011. Se puede apreciar la reducción significativa de la mortalidad materna global, por hipertensión arterial y por aborto al comparar ambos períodos. De igual manera se aprecia que la mortalidad por agravamiento de enfermedades crónicas aumentó

**Figura 1-5.** Razón de mortalidad materna por aborto (número de muertes maternas/100.000 nacidos vivos), Chile 1990-2012



**Tabla 1-1.** Comparación de la mortalidad materna global y de las tres primeras causas de muerte materna, períodos 1990-2000 vs. 2001-2011

Mortalidad materna	1990-2000	2001-2011	OR; IC 95%
	RMM (n)	RMM (n)	
Hipertensión arterial	5,82 (181)	4,27 (114)	0,73 (0,58-0,93)
Aborto	5,73 (178)	1,24 (33)	0,22 (0,15-0,31)
Enfermedades crónicas	2,70 (84)	5,02 (134)	1,86 (1,42-2,44)
Global	27,89 (867)	17,76 (474)	0,64; (0,57-0,71)

Fuente: Donoso y cols., datos no publicados.

de modo significativo y es la primera causa de muerte materna desde el 2000 en adelante y está relacionada con los embarazos en mujeres de 40 o más años, adquiriendo gran importancia el consejo reproductivo pregestacional.

## ADOLESCENCIA

La Organización Mundial de la Salud acepta el concepto convencional de adolescencia como

la etapa que transcurre entre los 10 y 19 años, subdividiéndola en adolescencia temprana (10-14 años) y tardía (15-19 años). Esta se manifiesta por la activación del eje hipotálamo, hipófisis, gónadas, produciendo cambios corporales y psicológicos, con efectos en su comportamiento social y muy en especial en el ejercicio de su sexualidad, que en la actualidad tiene efectos relevantes en salud pública, como el embarazo adolescente, las infecciones de transmisión sexual y abuso de alcohol y drogas.

La adolescencia es por lo tanto, un importante tema de salud pública, pero que queda por lo habitual a cargo de los padres, quienes por falta de conocimiento generan conflictos entre ellos, a veces muy severos. Por estas razones es un tema de país que debe ser enfocado no solo en el ambiente familiar, sino que también en los colegios y apoyados por los organismos responsables del cuidado de la salud del país.

La Sexta Encuesta Nacional de la Juventud informó que 48% de los adolescentes chilenos inician su vida sexual entre los 15 y 19 años, con una edad promedio en hombres de 16,4 años y en mujeres de 17,1 años, apreciándose un adelanto en las mujeres respecto a los años anteriores, que en 1997 fue en promedio a los 18 años. Todo lo anterior producto de la escasa formación sobre el proceso reproductivo, los cambios culturales y las dificultades de acceso a los programas de planificación familiar y anticoncepción. Esto trae como consecuencia el embarazo adolescente, por lo habitual no deseado, y que se concentra

en los grupos poblacionales de mayor vulnerabilidad, favoreciendo el abandono escolar y la perpetuación de la pobreza. En la Tabla 1-2 se compara la natalidad en adolescentes entre los períodos 1990-2000 y 2001-2011. En ella se aprecia un discreto, pero significativo aumento de los nacimientos en adolescentes menores (10-14 años) y mayores (15-19 años), con cifras en ambos períodos de ~15% del total de nacidos vivos.

En la Tabla 1-3 se muestra la población bajo control en regulación de la fertilidad del Minsal, correspondientes a los años 2010, 2011 y 2012, según diferentes grupos etarios. Se aprecia un importante aumento de la cobertura en adolescentes, en particular de adolescentes menores, lo que debiera traducirse a futuro en un descenso de los nacimientos en adolescentes. Esto es importante de destacar, porque el embarazo adolescente tiene un mayor riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer y de mortalidad neonatal e infantil. Si bien en Chile la mortalidad materna

**Tabla 1-2. Comparación de la natalidad en adolescentes menores y mayores, período 1990-2000 vs. 2001-2011**

Edad (años)	NVOI <sup>[1]</sup> 1990-2000	%	NVOI <sup>[1]</sup> 2001-2011	%	OR (IC 95%)
10-14	10.605	0,36	11.039	0,42	1,161 (1,130-1,192)
15-19	426.068	14,43	407.015	15,36	1,076 (1,071-1,082)

<sup>[1]</sup> NVOI: Nacidos vivos ocurridos e inscritos en el año de nacimiento. Donoso y cols., datos no publicados.

Fuente: Instituto Nacional de Estadísticas de Chile.

**Tabla 1-3. Población bajo control Programa de Regulación de la Fertilidad, Minsal 2012**

Año	Total población bajo control	< 15 años	15-19 años	20-34 años	35-44 años	45-54 años
2012	1.339 444	12.676	172.850	708.190	310.865	134.772
2011	1.257 226	6.917	161.856	647.460	317.502	123.491
2010	1.237 670	5.453	153.118	621.578	329.432	128.089

en adolescente presenta la tasa más baja, esta alcanza aproximadamente al 10% de la mortalidad materna global (43 muertes adolescentes/431) en el período 2000-2009.

## ABUSO SEXUAL INFANTO-JUVENIL

El abuso sexual constituye un dramático problema social y de salud para la víctima y su familia. Afecta principalmente a niñas y adolescentes mujeres, y también incluye la explotación sexual infantil. Es importante considerar que existen factores relacionados con la familia, la cultura y la sociedad que, al reproducir la desigualdad de poder entre adultos, niños, niñas y adolescentes, favorecen la ocurrencia del abuso sexual infantil. Estos factores además condicionan a que se ponga en duda la veracidad del relato de los niños, niñas y adolescentes cuando develan una situación de abuso, sobre todo cuando el relato de la víctima entra en contradicción con el relato de un adulto que lo niega, que con mucha frecuencia es un familiar o conocido.

En Chile, los estudios de prevalencia presentan resultados dispares, con porcentajes que van entre 5% y 11% de la población total. También difieren en relación a la proporción de niños y niñas abusadas. Un estudio realizado en Temuco con estudiantes de enseñanza media muestra una prevalencia del antecedente de abuso sexual de 5%, con 80% de los casos presentados en mujeres. En Bolivia, en 86 casos confirmados en 95% los abusos se concentraron en niñas con edad promedio de 10,3 años; en 79% el agresor era un conocido; 74,4% de las niñas pertenecían a familia disfuncionales; 54,7% de las agresiones ocurrieron en el domicilio de la víctima; se registraron lesiones genitales en el 44,2%; embarazos, en 11,7%; e infecciones de transmisión sexual, en el 9,3%. Los equipos de salud deben estar capacitados para detectar los síntomas y los signos relacionados con el abuso sexual en niñas y niños para proceder a la denuncia legal.

## VIH/SIDA

Es una enfermedad viral que se transmite por vía sexual, sanguínea y vertical al feto durante el embarazo. Constituye una pandemia mundial, con elevada prevalencia en especial en los países en desarrollo. En Chile, el primer caso se notificó en 1984 y desde esa fecha ha tenido tendencias variables en ascenso. Nuestro país ha incorporado una serie de políticas públicas para proteger a la población y en particular a la mujer. Es así que la Ley 19.779 establece que el examen de pesquisa debe ser voluntario, confidencial y con consentimiento informado. La decisión de realizarse o no el examen es un derecho, que todas las personas pueden ejercer, luego de ser informadas acerca del significado de la enfermedad y del examen de detección. Además, los pacientes están protegidos por el Decreto Supremo N° 1, de 2010, que garantiza la oportunidad y financiamiento del tratamiento.

De modo progresivo se ha registrado un aumento de la infección en mujeres y por lo tanto del riesgo de transmisión de la infección al feto y su recién nacido. En el quinquenio 2007-2011, la relación hombre/mujer de los casos ha disminuido, siendo para VIH de 4,4 y para sida de 5,8 hombres/mujer, respectivamente. Las mujeres muestran las mayores tasas en el grupo de 20 a 29 años, exceptuando el último quinquenio, en que este grupo tiende a estabilizarse y el grupo de 30 a 39 años muestra las tasas más altas. El mayor incremento porcentual entre el cuarto (2002-2006) y último quinquenio (2007-2011) se presentan en el grupo de 10 a 19 años, aumentando en las mujeres 63%. En nuestro país, en 99% la vía de exposición al virus es la sexual y en 59,4% es la bisexual. Esto expone a las mujeres de adquirir la infección por vía heterosexual en 97% de los casos. La transmisión vertical ha mostrado una notoria disminución en el último quinquenio, alcanzando valores similares en ambas etapas. La transmisión vertical de VIH es responsable de un muy bajo porcentaje de las personas notificadas de VIH/sida, pero es la causa de la totalidad de los niños afectados por la infección en Chile. Se ha visto

una importante reducción de la transmisión por esta vía de exposición (1,3% quinquenio 1987-1991; 0,6% quinquenio 2007-2011), y se puede explicar por la amplia cobertura y efectividad de las medidas preventivas propuestas por el Ministerio de Salud de Chile.

## CÁNCER GINECOLÓGICO

Chile en las últimas décadas ha presentado una transición epidemiológica caracterizada por un aumento de las enfermedades no transmisibles, entre ellas el cáncer, constituyéndose esta en un importante problema de salud pública. El envejecimiento poblacional pone a la mujer chilena en mayor riesgo de cáncer en general y de cáncer ginecológico en particular. En el 2000, el Instituto Nacional de Estadísticas, en su Anuario de Estadísticas Vitales, estimó una población de 637.132 mujeres de 65 o más años, mientras que para el 2020 se estiman 1.238.325 mujeres mayores de 65 años, 51,5% más de mujeres de ese grupo etario, por lo que es esperable un aumento de la incidencia y de la mortalidad general por cáncer.

Otro factor que incide en el mayor riesgo oncológico de la población es el desarrollo económico del país. Chile es un país en desarrollo,

y por tanto asociado a una serie de cambios en su régimen alimentario y estilo de vida, que se asocian a cáncer, asemejándose en sus características oncoepidemiológicas a lo que se observa en los países económicamente desarrollados de la región de las Américas.

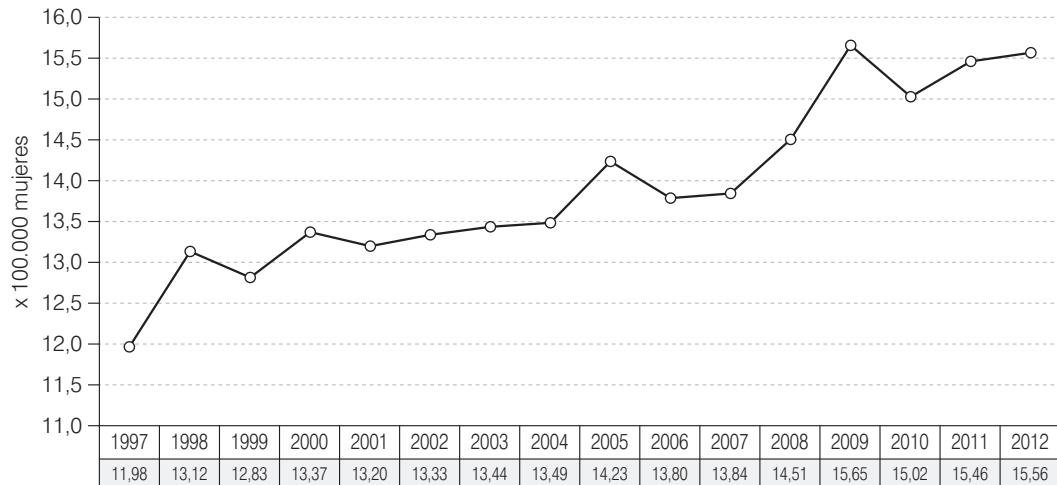
Según la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010, en la población de mujeres de 15 o más años: 37,1% fuma; 43,5% consume alcohol; 30,7% son obesas; 25,3% son hipertensas; 10,4% son diabéticas; 38,1% tiene el colesterol total elevado; y 92,9% es sedentaria en el tiempo libre. Todas estas características epidemiológicas son factores de riesgo que se asocian a patologías oncológicas en general y también al cáncer ginecológico. Todos estos antecedentes hacen necesario continuar con el desarrollo de políticas públicas destinadas a mejorar los registros y programas oncológicos, el acceso oportuno al tratamiento, la investigación en oncología, el fomento de los cambios de hábitos saludables de la población y los programas de posgrado destinados a aumentar los especialistas en oncología.

En la Tabla 1-4 se presenta el número de muertes por cáncer ginecológico y la proporción de mujeres de 60 o más años que contribuyen a la mortalidad en las respectivas neoplasias ginecológicas (período 1997-2012). Chile carece

**Tabla 1-4.** Mortalidad global por cáncer ginecológico y en mujeres de 60 o más años, Chile, 1997-2012

Localización	Total muertes	n ( $\geq 60$ años)	%
Mama	18.161	11.114	61,2
Cervicouterino	10.545	5.571	52,8
Ovario	5.526	3.258	58,9
Útero	1.961	1.599	81,5
Vulva	581	527	90,7
Vagina	247	180	72,8
TODOS	37.020	22.249	60,1

Datos obtenidos de los Anuarios de Estadísticas Vitales del INE, 1997-2012.

**Figura 1-6.** Tendencia de la mortalidad bruta por cáncer de mama, Chile, 1997-2012

de cifras nacionales de incidencia de cáncer ginecológico, por lo que presentaremos las tasas de mortalidad por cáncer ginecológico entre 1997 y 2012. Como puede apreciarse el promedio de muerte por cáncer ginecológico fue de 60,1 años, edades en que la mujer con frecuencia abandona sus controles ginecológicos de rutina. Esto hace de mucha importancia que los médicos generales del nivel primario de atención se preocupen de incentivar la regularización del control ginecológico de rutina y preguntarles siempre sobre sangrado genital y otros síntomas asociados a cáncer ginecológico como el prurito genital crónico en mujeres mayores.

En Chile, la mortalidad por cáncer ginecológico es la segunda causa de muerte oncológica y solo es superada por el cáncer digestivo. A continuación analizaremos algunos aspectos epidemiológicos del cáncer ginecológico.

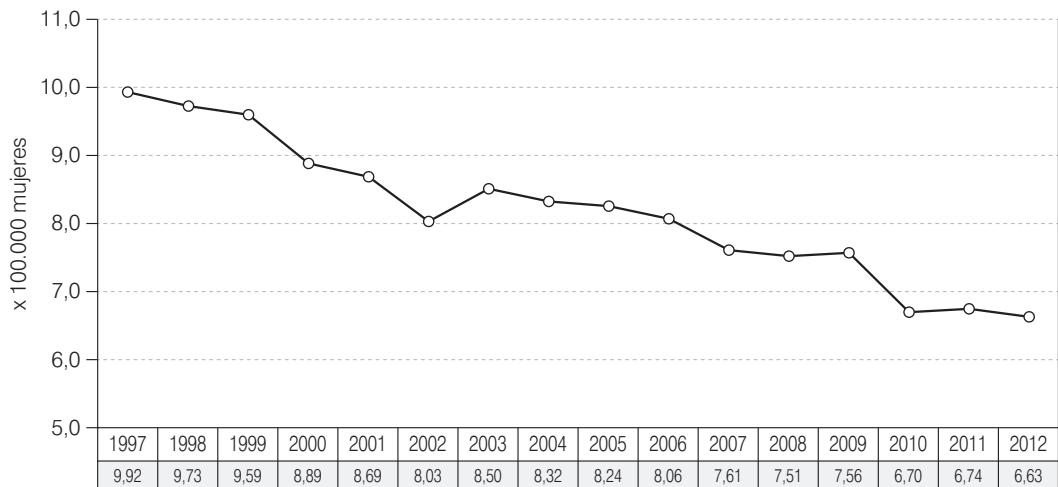
### Cáncer de mama

Es la primera causa de muerte por cáncer ginecológico en Chile. La muerte por esta neoplasia presenta una tendencia ascendente y significativa en el período presentado ( $r = 0,9381$ ;  $p < 0,001$ ), siendo la primera causa de muerte de la mujer por

cáncer ginecológico. En la Figura 1-6, se presenta la tendencia de la mortalidad en el período. Hubo 18.161 fallecimientos, de los cuales 61,2% corresponde a mujeres de 60 o más años; 4,5%, a menores de 40 años; y 55,0%, entre los 40 y 69 años. La tasa bruta en 2012 de mortalidad por cáncer de mama es de 15,5/100.000 mujeres, mientras que en 1997 fue de 11,9/100.000 mujeres. El aumento de la cobertura de mamografías en mujeres de 40 o más años, más la incorporación del cáncer de mama al plan AUGE/GES que garantiza la confirmación diagnóstica y el tratamiento, y la educación de las mujeres sobre esta patología, podrá reducir a futuro la mortalidad por esta neoplasia.

### Cáncer cérvico-uterino

Ocupa el segundo lugar de muerte por cáncer ginecológico en Chile y es el único cáncer ginecológico que presenta una tendencia descendente significativa de la mortalidad ( $r = 0,9695$ ;  $p < 0,001$ ). En la Figura 1-7, se presenta la tendencia correspondiente al período 1997-2012, con un total de 10.545 fallecimientos en el período presentado. El 52,8% de las muertes ocurre en mujeres de 60 o más años, con 4.974

**Figura 1-7.** Tendencia de la mortalidad bruta por cáncer cervicouterino, Chile, 1997-2012

fallecimientos antes de los 60 años (47,2%) y 4.436 fallecimientos entre los 35 y 59 años (42,1%). La tasa bruta de mortalidad por cáncer cervicouterino en 2012 era de 6,63/100.000 mujeres, mientras que en 2007 fue de 9,92/100.000 mujeres. La ampliación de la cobertura de la citología cervical a menores de 25 años y mujeres mayores de 65 años, la incorporación al Plan Nacional de Inmunizaciones contra el virus papiloma humano de las niñas pertenecientes a la educación pública y privada (6°-7° básico), más la incorporación de esta neoplasia al plan AUGE/GES que garantiza la confirmación diagnóstica y el tratamiento, sumado a la educación de las mujeres sobre esta patología podrá a futuro aumentar la reducción de la mortalidad por esta neoplasia.

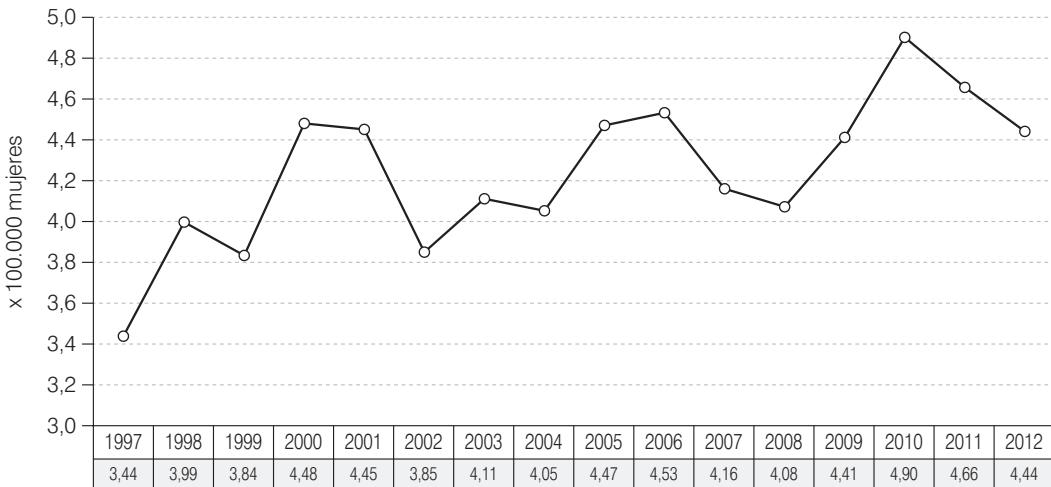
### Cáncer de ovario

Es la tercera causa de mortalidad por cáncer ginecológico en Chile. En el período 1997-2012 hubo 5.526 fallecimientos por esta neoplasia; 58,9% de las muertes ocurrió en mujeres de 60 o más años y el 17,7% en menores de 50 años. El envejecimiento poblacional de la mujer y algunos factores de riesgo con tendencia ascendente

como es la obesidad hacen que la incidencia del cáncer de ovario pudiera aumentar. El cáncer de ovario en Chile presenta una tendencia ascendente significativa ( $r = 0,6745$ ;  $p = 0,004$ ) en el período presentado, tal como se aprecia en la Figura 1-8. La incorporación de esta neoplasia al plan AUGE/GES que garantiza la confirmación diagnóstica y el tratamiento del cáncer epitelial del ovario, podrá reducir a futuro la mortalidad por esta neoplasia.

### Cáncer de útero

Presenta el cuarto lugar de mortalidad por cáncer ginecológico en Chile. En el período presentado hubo 1.961 muertes por esta neoplasia y 81,5% ocurrió en mujeres de 60 o más años. Como se aprecia en la Figura 1-9, hay una tendencia ascendente significativa ( $r = 0,8670$ ;  $p < 0,001$ ) de la mortalidad por esta neoplasia. La tasa de mortalidad bruta por cáncer de útero en 2012 era de 2,0/100.000 mujeres. El control de la mortalidad por esta neoplasia es difícil, porque involucra cambios en los estilos de vida de las mujeres como es la prevención de la obesidad, diabetes e hipertensión arterial.

**Figura 1-8.** Tendencia de la mortalidad bruta por cáncer de ovario, Chile, 1997-2012**Figura 1-9.** Tendencia de la mortalidad bruta por cáncer de útero, Chile, 1997-2012

Los médicos generales deben estar alertas y pre-guntar por sangrado genital y muy en especial el sangrado posmenopáusico en la población de mujeres bajo su control, para una efectiva y oportuna derivación para realizar el estudio pertinente.

### Cáncer de vulva

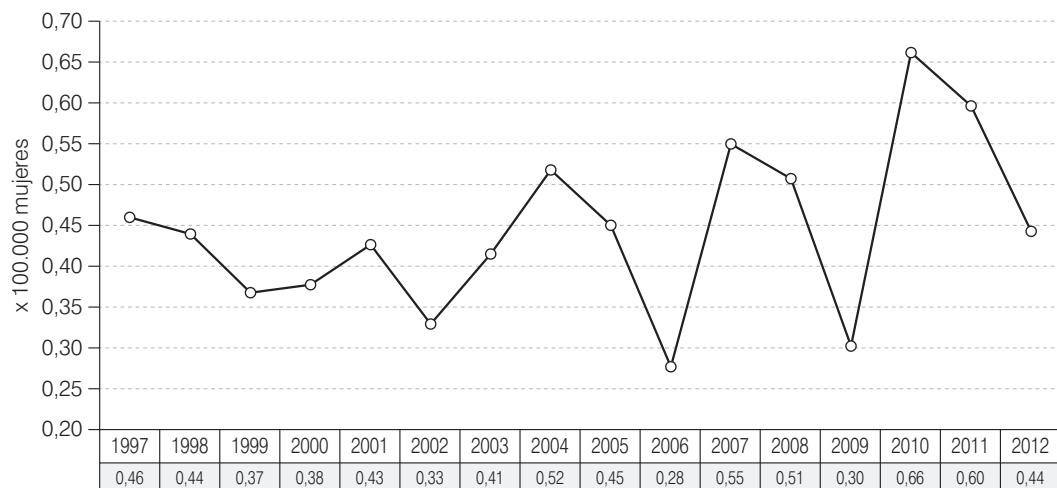
Es la quinta causa de muerte por cáncer ginecológico en Chile. En el período 1997-2012 hubo 587 muertes por esta neoplasia y 90,7% correspondió a mujeres de 60 o más años, y 49,9% en mujeres mayores de 80 años. Es por lo tanto un cáncer de la tercera edad, lo que justifica el

control ginecológico en estas mujeres, en particular las que presentan prurito genital crónico. La tendencia de la tasa cruda de mortalidad no presentó cambios significativos en el período presentado ( $r = 0,365$ ;  $p = 0,165$ ) (Figura 1-10). La tasa bruta de mortalidad por cáncer de vulva en 2012 era de 0,44/100.000 mujeres.

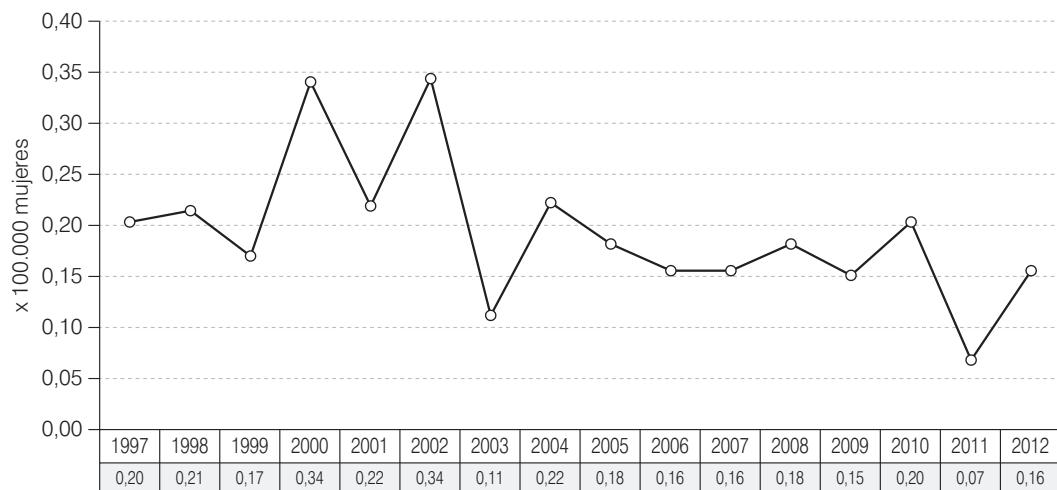
### Cáncer de vagina

Es la sexta causa de muerte por cáncer ginecológico en Chile. En el período hubo 247 muertes por cáncer de vagina y 72,8% de las muertes ocurrió en mujeres de 60 o más años. En la Figura 1-11 se presenta la tendencia descendente no significativa de la tasa de mortalidad en el

**Figura 1-10.** Tendencia de la mortalidad bruta por cáncer de vulva, Chile, 1997-2012



**Figura 1-11.** Tendencia de la mortalidad bruta por cáncer de vagina, Chile, 1997-2012



período presentado ( $r = -0,489$ ;  $p = 0,55$ ). La tasa bruta de mortalidad por cáncer de vagina en 2012 era de 0,16/100.000 mujeres.

## MENOPAUSIA

La menopausia es una condición natural en la vida de la mujer, pero que se asocia a una serie de problemas que pueden alterar su calidad de vida y constituir problemas de salud, las que deben ser abordadas por políticas públicas que impidan las inequidades de acceso al diagnóstico, prevención y tratamiento. Los estudios efectuados en mujeres latinoamericanas sanas establecen que la edad promedio de la menopausia es de  $49,4 \pm 5,5$  años. En Chile, la población de mujeres de 50 o más años en 1990 fue de 1.170.145 mujeres (17,5% de la población total de mujeres), mientras que en 2012 fue de 2.385.682 mujeres (27,1% de la población total de mujeres), por lo que la población actual de mujeres chilenas tiene mayor riesgo de padecer complicaciones asociadas a la menopausia. Es necesario que los problemas asociados a la menopausia y su manejo se efectúen con la mejor evidencia disponible, evaluando los potenciales riesgos de los medicamentos a utilizar y los beneficios en la calidad de vida de la mujer mayor. Comentaremos algunos aspectos generales relacionados con la osteoporosis, la disfunción sexual y la incontinencia urinaria en mujeres menopáusicas.

## Osteoporosis

Es una enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por una baja masa ósea y deterioro en la microarquitectura del tejido óseo, que origina fragilidad del hueso, con el consecuente riesgo de fractura. Las fracturas más frecuentes son las de cadera, vértebras y muñeca. Además, la osteoporosis de columna produce deformidad de ella y dolor por compresión radicular, alterando en profundidad la calidad de vida de las mujeres mayores que la padecen. Son varias las causas de la osteoporosis, pero en especial relacionada con el hipoestrogenismo secundario a la menopausia.

El diagnóstico, tratamiento o la prevención de la osteoporosis significa un alto costo para las pacientes, por el gasto en calcio, vitamina D, terapia hormonal de reemplazo, bifosfonatos, densitometría ósea, mamografías, entre otros remedios. El 79% de mujeres chilenas de nivel socioeconómico alto había utilizado terapia hormonal de reemplazo, en comparación con el 15% de mujeres de nivel socioeconómico bajo.

## Disfunción sexual

Las mujeres mayores de 50 años activas en términos sexuales ven comprometida su sexualidad por diversas razones que alteran su calidad de vida conyugal, entre ellas: problemas de salud general, disminución de la autoestima, pérdida de la libido, disfunción eréctil de sus parejas y dispareunia por sequedad vulvo-vaginal por hipoestrogenismo. Algunas experiencias en Chile muestran que la prevalencia de disfunción sexual aumenta con la edad, de 22,2% en mujeres de 40-44 años a 66% en mujeres de 60-64 años; las mujeres usuarias de terapia hormonal de reemplazo tienen un menor riesgo de presentar disfunción sexual: OR: 0,1; IC: 95%: 0,0-0,1.

## Incontinencia urinaria

Es un síntoma que altera, de acuerdo a su magnitud la calidad de vida de la mujer, y en particular desde los 50 años, está relacionada con la paridad vaginal y el envejecimiento. Una revisión sistemática de los estudios efectuados en países europeos señala que la prevalencia de la incontinencia urinaria tiene una prevalencia con un rango entre 14,1% y 68,8%. En Chile, en mujeres de la tercera edad la incontinencia urinaria impresiona ser un hecho frecuente, aunque desconocido en su real prevalencia. En ellas se mezclan los diferentes tipos de incontinencia: la incontinencia de urgencia asociada a la mayor edad y la incontinencia urinaria de esfuerzo asociada a la mayor paridad vaginal y al hipoestrogenismo. Las mujeres institucionalizadas chilenas (hogares de ancianos) de 60-89 años ( $82,4 \pm 4,8$  años) presentaron incontinencia urinaria en 37,6% vs.

47,8% del grupo de mujeres mayores de 90 años ( $92,7 \pm 4,7$  años) ( $p = 0,01$ ). En las mujeres más jóvenes, la incontinencia de orina altera la calidad de vida intensamente y son causales de sentimiento de humillación, pérdida de la autoestima, inseguridad, ansiedad, depresión, pérdida de la libido y aislamiento social. El adecuado diagnóstico diferencial permitirá el tratamiento de acuerdo a la magnitud del síntoma, desde tratamiento kinésico, drogas anticolinérgicas o cirugía correctora mínimamente invasiva.

## CONCLUSIÓN

Los problemas ginecológicos pueden afectar a la mujer desde su concepción hasta la ancianidad, comprometiendo sus órganos sexuales y reproductivos, como también su psicofecondidad, que podrán alterar de modo serio su calidad de vida y autoestima. Muchas de estas alteraciones constituyen problemas de salud que han requerido la formulación de políticas públicas para su mejor control. El equipo de salud liderado por el médico debe estar en permanente capacitación para diagnosticarlos y tratarlos en forma oportuna en beneficio de la mujer y su familia.

### Lecturas recomendadas

- Armijo R, Monreal T. El problema del aborto en Chile. Bol Of Sanit Panam. 1966; 1: 39-45.
- Armijo R, Requena M. Aspectos epidemiológicos del aborto. Bol Of Sanit Panam. 1967; 63(5): 391-401.
- Blümel JE, Aravena H, Brantes S, Cruzat L, Lavín P, Montaño R, Navarrete I, Osorio E. Official position of the Chilean Society of Climacteric on the management of climacteric women. Rev Méd Chil. 2010; 138(5): 645-651.
- Blümel JE, Araya H, Riquelme R, Castro G, Sánchez F, Gramegna G. Prevalence of sexual dysfunction in climacteric women. Influence of menopause and hormone replace therapy. Rev Méd Chil. 2002; 130(10): 1131-1138.
- Blümel JE, Castelo-Branco C, Riquelme R, Araya H, Jaramillo P, Tacla X, Colodrón M, Lavín P. Use of hormone replacement therapy among Chilean women: a comparison between socioeconomic levels. Menopause. 2002; 9(5): 377-380.
- Castelo-Branco C, Blümel JE, Chedraui P, Calle A, Bocanera R, Depiano E et al. Age at menopause in Latin America. Menopause. 2006; 13(4): 706-712.
- Cerruto MA, D'Elia C, Aloisi A, Fabrello M, Artibani W. Prevalence, incidence and obstetric factors' impact on female urinary incontinence in Europe: a systematic review. Urol Int. 2013; 90(1): 1-9.
- Donoso E. ¿Unsafe abortion en Chile. Rev Chil Obstet Ginecol. 2007; 73(6): 359-361.
- Donoso E, Becker J, Villarroel L. Natalidad y riesgo reproductivo en adolescentes de Chile, 1990-1999. Rev Panam Salud Pública. 2003; 14(1): 3-8.
- Donoso E, Carvajal J. El cambio del perfil epidemiológico de la mortalidad materna en Chile dificultará el cumplimiento del 5º objetivo del Milenio. Rev Méd Chil. 2012; 140: 1253-1262.
- Donoso E, Carvajal J, Domínguez MA. Reducción de la fecundidad y envejecimiento de la población de mujeres chilenas en edad fértil: 1990-2004. Rev Méd Chile. 2009; 137: 766-773.
- Donoso E, Cuello M. Mortalidad por cáncer en la mujer chilena. Análisis comparativo entre los años 1997-2003. Rev Chil Obstet Ginecol. 2006; 71(1): 10-16.
- González E, Martínez V, Leyton C, Bardi A. Características de los abusadores sexuales. Rev SOGIA. 2004; 11(1): 6-14.
- INE, CEPAL. Chile. Proyecciones y estimaciones de población. Total país 1950-2050. Disponible en: [www.ine.cl/canales/chile\\_estadistico/demografia\\_y\\_vitales/proyecciones/Informes/Microsoft%20Word%20-%20InforPT.pdf](http://www.ine.cl/canales/chile_estadistico/demografia_y_vitales/proyecciones/Informes/Microsoft%20Word%20-%20InforPT.pdf)
- Instituto Nacional de la Juventud. Sexta Encuesta Nacional de la Juventud. Injuv 2010. Disponible en: [http://www.injuv.gob.cl/portal/wp-content/files\\_mf/sextaencuestanacionaldejuventud.pdf](http://www.injuv.gob.cl/portal/wp-content/files_mf/sextaencuestanacionaldejuventud.pdf)
- Jonsson Funk M, Levin PJ, Wu JM. Trends in the surgical management of stress urinary incontinence. Obstet Gynecol. 2012; 119(4): 845-851.
- Marín PP, Gac H, Hoyl T, Carrasco M, Duery P, Cabezas M, Petersen K, Dussaillant C, Valenzuela E. A comparative study of institutionalized nonagenarian and younger elderly women. Rev Méd Chil. 2004; 132(1): 33-39.

- Minsal. Guía clínica cáncer de mama 2010. Disponible en: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/72213ed52c4423d1e04001011f011398.pdf>
- Minsal. Guía clínica cáncer cervicouterino 2010. Disponible en: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/720bfef91e9d2ede04001011f010ff2.pdf>
- Minsal. Guía clínica cáncer epitelial del ovario 2013. Disponible en: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/db835d0231a0115fe0400101640126b7.pdf>
- Minsal, Gobierno de Chile. Ley N° 19.779. Establece normas relativas al virus de inmunodeficiencia humana y crea bonificación fiscal para enfermedades catastróficas. Diciembre 2001. Disponible en: <http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/85381414c56111a9e04001011e015920.pdf>
- Minsal, Gobierno de Chile. Guía clínica: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida VIH/SIDA. Diciembre 2010. Disponible en: <http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/7220fdc4340c44a9e04001011f0113b9.pdf>
- Minsal, Gobierno de Chile, Departamento de Epidemiología. Informe Nacional: Evolución VIH/SIDA, Chile 1984-2011. Agosto 2012. Disponible en: [http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/VIH-SIDA/InformePais\\_1984-2011\\_vih\\_sida.pdf](http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/VIH-SIDA/InformePais_1984-2011_vih_sida.pdf)
- Minsal, Unicef. Guía clínica. Atención de niños, niñas y adolescentes menores de 15 años, víctimas de abuso sexual. Disponible en: <http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/aaa27720f363a745e04001011e011120.pdf>
- Minsal, Universidad Católica de Chile, Universidad Alberto Hurtado. Julio 2012. Encuesta Nacional de Salud, Chile 2009-2010. Tomo II. V. Resultados. Disponible en: [http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2012/07/InformeENS\\_2009-2010\\_CAP5.pdf](http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2012/07/InformeENS_2009-2010_CAP5.pdf)
- Molina R, López J, Orellana M, Orlandi E, Alarcón J. Características del aborto en Chile. Cuadernos Médico Sociales. Hallado en: [http://cms.colegiomedico.cl/Magazine/1978/19/1/19\\_1\\_5.pdf](http://cms.colegiomedico.cl/Magazine/1978/19/1/19_1_5.pdf)
- Onostre Guerra R. Abuso sexual en niñas y niños. Consideraciones clínicas (Bolivia). Rev Chil Pediatr. 2000; 71(4): 368-375.
- Smith AL, Wein AJ. Urinary incontinence: pharmacotherapy options. Ann Med. 2011; 43(6): 461-476.
- U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999-2008. Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; 2012. Disponible en: [www.cdc.gov/uscs](http://www.cdc.gov/uscs); Canadian Cancer Society's Steering Committee on Cancer Statistics. Canadian Cancer Statistics 2012. Toronto, ON: Canadian Cancer Society; 2012. Disponible en: [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca)
- Valladares M, Corsini G, Romero C. Asociación entre obesidad y cáncer de ovario. Rev Méd Chile. 2014; 142: 593-598.
- Vizcarra MB, Cortés J, Bustos L, Alarcón M, Muñoz S. Child abuse in Temuco, Chile. Prevalence and risk factors. Rev Méd Chil. 2001; 129(12): 1425-1432.

## Capítulo 2

# CONTROL GINECOLÓGICO Y EXÁMENES PREVENTIVOS

SEBASTIÁN VIGUERA T.

El control ginecológico es parte del control de salud de rutina que debe tener toda mujer. Este se debe iniciar en la adolescencia, para así seguir durante la etapa fértil y continuar con posterioridad en la menopausia y posmenopausia. Los objetivos del control ginecológico de rutina son promocionar las prácticas de prevención, la educación para el reconocimiento de los factores de riesgo de diversas patologías, identificar los problemas médicos y establecer una adecuada relación médico y paciente. El control –es ideal que sea anual– debe incluir screening, evaluación, consejería e inmunizaciones basadas en la edad de la paciente y sus factores de riesgo.

Todo control debe seguir un estricto protocolo por parte del médico basado en la anamnesis, examen físico, exámenes complementarios, educación e indicaciones claras.

## ANAMNESIS

La anamnesis es parte fundamental de cualquier control médico. En cuanto a la evaluación ginecológica, es importante preguntar por:

- Antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario: especificar familiar, edad al diagnóstico y evaluar si tienen la biopsia.
- Antecedentes obstétricos: partos de término, partos de pretérmino y su causa, abortos espontáneos o provocados y si fueron

legados, patologías durante sus embarazos, mayor peso de recién nacido y vía final de nacimiento (parto o fórceps o cesárea).

- Ciclo menstrual: regularidad, frecuencia, duración, cantidad y síntomas asociados.
- Papanicolaou o VPH: fecha y resultado. Preguntar si recibió vacunación contra VPH.
- Mamografía y ecografía mamaria: fecha y resultado.
- Método anticonceptivo (MAC): duración de uso y evaluar percepción de comodidad y satisfacción.
- Actividad sexual: inicio, número de parejas sexuales, evaluar riesgos de ITS.
- Terapia de reemplazo hormonal: causa, tipo, dosis, duración.

## EXAMEN FÍSICO

### Examen pélvico

El examen pélvico incluye tres elementos: inspección, especuloscopía y tacto bimanual.

La inspección debe incluir los genitales externos, meato uretral, introito vaginal y la región perianal. La especuloscopía debe incluir la visualización completa del cérvix y vagina, con una detallada descripción del flujo presente. El tacto bimanual, el que se realiza con la mano hábil a nivel abdominal, debe incluir la descripción de útero

(posición–contorno–movilidad–sensibilidad), cérvix, anexos (tamaño–tumores palpable–sensibilidad). Dependiendo de los hallazgos, el examen se puede complementar con un tacto recto vaginal. La especuloscopía y el tacto bimanual constituyen el examen pélvico interno.

La Asociación Americana de Obstetricia y Ginecología (ACOG) recomienda iniciar el examen pélvico anual a los 21 años. La evidencia no apoya la necesidad de realizar un examen pélvico interno antes del inicio de anticonceptivos o como screening de infección de transmisión sexual (ITS) en mujeres sanas y asintomáticas.

### Pacientes menores de 21 años

La edad recomendada en la actualidad para iniciar el control ginecológico es entre los 13 y 15 años. En este momento la base fundamental de la consulta médica es la educación. Se deberá evaluar el estado nutricional, educación sobre anticoncepción y sobre prevención de infección de transmisión sexual, así como también evaluar la necesidad de inmunización principalmente del virus papiloma humano (VPH).

En Chile, se implementó desde el 2014 la vacunación contra el papiloma humano a todas las niñas que cursen cuarto año de educación básica (9 años). El programa incluye una primera dosis en cuarto básico y una segunda dosis 12 meses después en quinto básico. La vacuna elegida para integrarse al programa nacional de inmunización es Gardasil®; esta es una vacuna tetravalente que cubre los serotipos 16 y 18 del VPH (causante de 70% de los casos de cáncer cervicouterino), así como también los serotipos 6 y 11 (causantes de 90% de los condilomas).

El examen pélvico con tacto vaginal es recomendado solo si la paciente refiere síntomas sugerentes de alguna patología ginecológica, urológica o rectal. Si la paciente es activa en términos sexuales, las guías americanas recomiendan la pesquisa de infección de transmisión sexual como Chlamydia y Gonorrea a través de PCR en orina o de secreción vaginal, sin necesidad de tomar muestra de cérvix.

### Pacientes de 21 años o mayores

A partir de los 21 años, ya se recomienda un examen pélvico anual. Sin embargo, no hay evidencia disponible que apoye o refute el examen pélvico anual con especuloscopía y tacto vaginal bimanual en mujeres asintomáticas de bajo riesgo. Por lo anterior la decisión del examen pélvico en mujeres asintomáticas debe ser una decisión compartida entre el paciente y el médico. A diferencia de lo anterior, un examen pélvico completo sí será necesario si la paciente refiere sintomatología que sugiera un compromiso del tracto genital.

Las pacientes con desórdenes menstruales, tanto de cantidad como ciclicidad, algia pélvica, descarga vaginal e infertilidad, deben recibir un examen pélvico completo. Las pacientes perimenopáusicas con sangrado uterino anormal, cambios en la función intestinal o vesical y síntomas de molestia urogenital, también deben recibir un examen pélvico completo, así como todas las mujeres que presenten síntomas comunes de la menopausia como sequedad vaginal, alteración de flujo menstrual, bulbo vaginal e incontinencia. Por último, igual se debe realizar un examen pélvico previo a cualquier procedimiento ginecológico, como instalar pesarios, tomar biopsia endometrial, inserción o extracción de DIU y cualquier cirugía ginecológica.

En ciertas ocasiones la decisión de realizar un examen pélvico completo puede ser tomada por la paciente, como por ejemplo en mujeres asintomáticas en que se les haya realizado una histerectomía más salpingoofrectomía bilateral.

## SCREENING DE PATOLOGÍAS ESPECÍFICAS

### Screening cáncer de mamas

La Sociedad Americana de Cáncer (ACS), el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) y la National Comprehensive Cancer Network recomiendan que siempre al iniciar el control ginecológico de rutina se obtenga una anamnesis completa que incluya los antecedentes

personales y familiares de cáncer de mama, así como sus factores de riesgo. Se recomienda educar a las pacientes sobre las ventajas y límites del autoexamen de mama. Actualmente el consenso general entre las sociedades expertas es no recomendar la autopalpación de mamas como un método de screening, ya que no ha logrado demostrar una reducción en la mortalidad por cáncer. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) sí recomienda la autopalpación de rutina como un método de empoderar a las mujeres y generar conciencia en mujeres con riesgo.

### **Examen médico de mamas**

No hay evidencia que recomiende la edad para iniciar el examen de mamas. La recomendación es que sea una decisión individual según los factores de riesgo personales como familiares de cada paciente.

La Sociedad Americana de Cáncer, en sus guías 2015, no recomienda el examen médico de mamas, por la alta tasa de falsos positivos y la falta de evidencia sobre la mejoría de resultados. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, en tanto, recomienda que el examen de mamas se realice de manera anual en mujeres desde los 40 años. En mujeres menores de 40 años, sin antecedentes familiares de cáncer, el valor del screening a través del examen físico es poco claro, aunque la recomendación es realizar un examen de mamas entre uno y tres años. Nunca debe considerarse como un método único de detección, ya que su sensibilidad no sobrepasa el 55%.

### **Mamografía**

La evidencia muestra que la mayor efectividad en la disminución de mortalidad por cáncer de mama se alcanza con un screening con mamografía desde los 50 años. Sin embargo, existen estudios que muestran que estos beneficios se presentan desde los 40 años. No hay consenso definido para la edad de inicio de la mamografía.

En Chile, el cáncer de mama fue incorporado a las garantías explícitas en salud (GES) el 2005. Desde el 2009, el beneficio de screening

con mamografía se extiende a todas las mujeres, independiente de su previsión de salud, entre los 50 y los 54 años a realizarse cada dos años.

La ACOG, NCCN y el Colegio Americano de Radiología recomiendan iniciar el screening a los 40 años. La ACS lo recomienda desde los 45 años. Los canadienses a partir del 2011 no recomiendan el screening en mujeres bajo los 50 años.

En cuanto a la frecuencia la mayoría de las guías recomiendan realizar la mamografía cada 1 o 2 años, siendo lo ideal de manera anual para mujeres menores a 55 años y cada 2 años a partir de esa edad.

En general, se debería continuar mientras la expectativa de vida se mantenga sobre los 10 años. La task force estadounidense y canadiense recomiendan el screening hasta los 74 años de vida.

En Chile, la detección se realiza bajo la siguiente pauta:

1. Mamografía y examen físico de mama, a mujeres asintomáticas de 40 años y más, con uno o más de los siguientes factores de riesgo:
  - a. Antecedente de cáncer de mama en línea materna
  - b. Antecedentes de histología pre-maligna de la mama (hiperplasias atípicas, cáncer lobulillar *in situ*)
  - c. Acude con estudio de mutaciones genéticas (BRCA 1-BRCA 2)
  - d. Terapia de reemplazo hormonal por 5 años y más
2. Mamografía y examen físico mamario a mujeres asintomáticas, previo al inicio de terapia hormonal de reemplazo.
3. Mamografía y examen físico de mama a todas las mujeres sintomáticas de 30 años y más.
4. Mamografía a todas las mujeres sintomáticas menores de 30 años con examen físico de mama sospechoso de probable patología maligna.
5. Todas las personas que concurren con mamografía o ecotomografía mamaria sospechosas.

6. Mujeres de 50 años con mamografía sospechosa (BIRADS 4 o BIRADS 5) por examen de medicina preventiva.

### **Screening cáncer cervicouterino**

El cáncer cervicouterino es el cáncer ginecológico que más muertes causa en nuestro país, además de tener el primer lugar en tasa de años de vida potencialmente perdidos. Diversas son las estrategias de pesquisa de las lesiones preinvasoras del cáncer cervicouterino, las que no son sujeto de discusión en este capítulo.

Es importante recordar que 50% de los cánceres diagnosticados ocurren en mujeres que nunca se han practicado un Papanicolaou (PAP) y 10% en aquellas sin tamizaje en los últimos 5 años y 10% en aquellas con citologías alteradas no estudiadas.

En Chile, la estrategia de pesquisa de lesiones preinvasoras de cáncer cervicouterino consiste en la toma del Papanicolaou desde los 25 años y hasta los 64 años, cada tres años. Esta estrategia alcanza 90,8% en la reducción de la incidencia acumulada de cáncer invasor, versus 93% de reducción con una frecuencia anual. Es importante mencionar que las estimaciones para que este método de screening evite 75% de las muertes por cáncer cervicouterino, debe alcanzar coberturas sobre 80%. En Chile, de acuerdo al Departamento de Estadística e Información para la Salud (DEIS), al 2011 la cobertura de Papanicolaou en mujeres entre los 25 y 64 años alcanzaba 59%, muy por debajo de las metas nacionales e internacionales.

En Estados Unidos, la estrategia adoptada es con toma de PAP a los 21 años, independiente de la edad de inicio de la actividad sexual, y continuar con PAP cada 3 años hasta los 30 años. A partir de los 30 años tienen dos opciones de tamizaje: la primera es continuar con el PAP cada 3 años y la segunda es realizar el cotest (PAP y detección de virus papiloma humano, VPH) cada 5 años, si ambos resultan negativos.

### **Control en la postmenopáusica**

La menopausia es una etapa compleja en la vida de la mujer. Los cambios hormonales condicionan un importante cambios en diversos sistemas como el cardiovascular, metabólico, óseo, sistema nervioso central y genitourinario. El control ginecológico debe mantener sus objetivos básicos, que repetimos como ya fueron mencionados anteriormente, son promocionar prácticas de prevención, educación para el reconocimiento de los factores de riesgo de diversas patologías, identificar los problemas médicos y establecer una adecuada relación médico y paciente.

### **Screening osteoporosis**

Establecer el riesgo de osteoporosis es de suma importancia para definir un tratamiento precoz. En Chile, se recomienda realizar la pesquisa con una densitometría en mujeres mayores de 65 años o en menores con factores de riesgo como fractura parental de cadera, bajo peso, alcoholismo, tabaquismo o medicamentos que causen osteopenia. La frecuencia va a variar según los resultados del examen y el grado de osteopenia. Con T-score hasta -1,5, el control se puede hacer en 15 años; entre -1,5 y -2, el control será cada 5 años; mientras que entre -2 y -2,5 el control debe ser anual. En Estados Unidos, el control con densitometría se hace cada 2 años.

El control ginecológico de rutina es una instancia que permite mantener una educación médica permanente, es una oportunidad única para identificar los factores de riesgo y modificarlos de modo precoz. El control debe ser ordenado y completo, cumpliendo todos los objetivos mencionados en este capítulo. Una metodología sistemática de cómo realizar el control ginecológico de rutina, permitirá prevenir, pesquisar y tratar de manera oportuna las múltiples patologías ginecológicas que serán descritas en este libro.

## Lecturas recomendadas

American College of Obstetricians-Gynecologists. Practice Bulletin N° 122: Breast cancer screening. *Obstet Gynecol.* 2011 Aug; 118 (2 Pt 1): 372-382.

Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion N° 534: well-woman visit. *Obstet Gynecol.* 2012 Aug; 120 (2 Pt 1): 421-424.

Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 2012 Nov; 120(5): 1222-1238.

Guía Minsal. Cáncer cervicouterino. 2010.

Guía Minsal. Orientaciones técnicas para la atención integral de la mujer en edad de climaterio en el nivel primario de la red de salud (APS). Enero 2014.

Pearlman MD, Griffin JL. Benign breast disease. *Obstet Gynecol.* 2010; 116: 747-758.

## Capítulo 3

# VACUNAS CONTRA VIRUS PAPILOMA HUMANO

OMAR NAZZAL N. Y ROBERTO ALTAMIRANO A.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones por el virus papiloma humano (VPH) constituyen la transmisión sexual más frecuente en hombres y mujeres, y se transforman en una fuente potencial de enfermedades, incluyendo lesiones precancerosas, en particular del tracto genital femenino, las que de no ser diagnosticadas y tratadas en forma oportuna, se convertirán en cánceres. Una especial mención, por su frecuencia y letalidad, lo constituye el cáncer de cuello uterino.

Si bien la inmensa mayoría de las infecciones por el virus papiloma humano son asintomáticas y autolimitadas, la persistencia de las relacionadas a los genotipos de alto riesgo (en especial el 16 y 18) pueden llevar a lesiones preinvasoras e invasoras de cuello uterino.

El riesgo de desarrollar un carcinoma escamoso de cuello es alrededor de 400 veces más alto en la infección persistente por VPH 16 y alrededor de 250 veces más alto para el VPH 18, comparado con el riesgo de mujeres sin infección.

La Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer ha definido 12 genotipos de alto riesgo que están asociados a los cánceres en humanos: (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, y otros dos con evidencia limitada: 68 y 73. Todos ellos se distribuyen muy uniformemente en el mundo.

La mayoría (80%) de las infecciones por el virus papiloma humano son asintomáticas y se resuelven de manera espontánea en un lapso no

superior a dos años. Sin embargo, la persistencia de aquellas relacionadas con los genotipos de alto riesgo se convierte en la causa necesaria para desarrollar el cáncer de cuello uterino. Se define por persistencia, a la presencia de ADN viral tipo específico por un plazo de 6 a 12 meses. La persistencia se da entre 5% y 10% de los adultos infectados y puede conducir a la génesis de enfermedad preinvasora e invasora cervical. Para que ello ocurra se debe producir un segundo paso: la integración del ADN viral al de la célula del huésped, con la consiguiente activación de oncogenes que generan la inmortalización de una célula mutada (mediante la inhibición de genes supresores de tumores por los oncogenes E6 y E7) y su rápida y descontrolada multiplicación.

El intervalo entre la infección y el desarrollo del cáncer por lo habitual implica un período no inferior a 10 años y está influenciado por una serie de otros cofactores, tales como condiciones de inmunodepresión, infección por VIH, otras infecciones de transmisión sexual como chlamydia o gonococo, paridad y hábito de fumar.

Las infecciones por el virus papiloma humano también están implicadas en 90% de los carcinomas escamoso de ano y en al menos 40% de los cánceres de vulva y vagina, como así también en los de piso de boca y orofaringe.

Las infecciones por el virus papiloma humano de bajo riesgo, en particular genotipos 6 y 11, causan al menos 90% de las verrugas anogenitales

en hombres y mujeres de difícil tratamiento y que afectan a 1% y 2% de la población sexualmente activa. Estos mismos genotipos están relacionados con la papilomatosis respiratoria recurrente, fenómeno asociado a la aparición de verrugas en la laringe que obstruyen la vía aérea.

La infección natural se produce de modo restringido en la mucosa vaginal y cervical mediante microtraumas inducidos por la actividad sexual (se esconde del sistema inmune) y no induce una respuesta inmune vigorosa. Aun así se produce la seroconversión en la mayoría (70-80%) de los expuestos a la infección en un plazo variable que puede ser de hasta 8-12 meses. La producción de anticuerpos es tipo específica y esta orientada contra las proteínas de la cápsula viral, especialmente la L1, siendo baja en títulos y de poca afinidad.

Los datos sobre la capacidad de que esta respuesta natural sea eficaz en la protección contra reinfecciones por el mismo genotipo es controversial. Al parecer si se genera algún grado de respuesta protectora tipo específico a la reinfección, pero no existe protección grupo específico, permitiéndose la reinfección con otros tipos de virus papiloma humano.

En muchos de los expuestos a infecciones persistentes se induce una respuesta inmune celular potente que puede mediar la regresión de las mismas. Cuando esto no se genera y están involucrados los genotipos de alto riesgo, la progresión a neoplasia intraepitelial (NIE) II / NIE III aumenta.

## VACUNAS

### Generalidades

Dos vacunas profilácticas están hoy disponibles y comercializadas en muchos países destinadas a prevenir las diferentes enfermedades relacionadas con el virus papiloma humano: una vacuna tetravalente y otra bivalente dirigidas contra los principales genotipos oncogénicos. Ambas están orientadas a la población no expuesta al virus

(antes de la iniciación de las relaciones sexuales). Están preparadas en base a las llamadas VLP (*viral likes particles*), que son formas purificadas de la proteína L1, componente fundamental de la cápsula viral (antígeno principal), y no poseen rastro alguno de ADN viral, y por ende no son infectantes.

Hacia octubre del 2014, se encuentran distribuidas en 35 países y en la mayoría de ellos en programas de inmunización para niñas y algunos también para niños. Solo 15% de la distribución de vacunas se realiza en los países de menores ingresos, ahondando la brecha y remarcando aún más la inequidad que estas enfermedades manifiestan.

La vacuna tetravalente está compuesta de proteínas virales de 4 genotipos (6, 11, 16 y 18), está destinada a niñas y niños desde los 9 años y se enfoca tanto a la prevención de las lesiones genitales premalignas y malignas (cervicales, vulvares y vaginales) como a las lesiones premalignas anales relacionadas con los genotipos oncogénicos. Asimismo están dirigidas también a prevenir las verrugas anogenitales (condilomas acuminados), causados por los genotipos 6 y 11.

La vacuna bivalente está compuesta de proteínas virales de los genotipos 16 y 18, y está indicada en niñas desde los 9 años y se destina a prevenir la lesiones genitales premalignas y malignas (cervicales, vulvares y vaginales); no posee estudios en hombres.

Ambas vacunas son inyectadas de forma intramuscular (de preferencia en el deltoides) y constan de un sistema coadyuvante que actúa como presentador del antígeno al sistema inmune y que está destinado a potenciar la respuesta inmunológica.

La dosificación inicial es un esquema de tres dosis 0,1 y 6 meses para la bivalente y 1,2 y 6 meses para la tetravalente. En los últimos años se han formulado esquemas de dos dosis para ambas vacunas basado en modelos de inmunogenicidad sin estudios de eficacia, y estos esquemas solo están indicados en menores de 14 años.

## Nuevas vacunas

Para ampliar la protección que entregan las vacunas, una nueva vacuna se ha desarrollado, en la que el número de genotipos incluidos es de 9 (nonavalente), incrementándose la conformación original de la tetravalente con la adición de los tipos 31, 33, 45, 52 y 58. Esta ya ha recibido la aprobación de la FDA y está disponible para su comercialización en Norteamérica. Se ha indicado para niños y niñas de 11-12 años y con la posibilidad de ser usada como *catch-up* hasta los 26. No existe recomendación de revacunar con la nonavalente a la población que ya ha recibido las tres dosis de la bi o la tetravalente. Ante un esquema incompleto, y si se desconoce cuál es la que se ha usado, cualquiera de las vacunas disponibles es adecuada para completar el esquema en niñas y la tetra o la nonavalente en niños.

## INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA

### Respuesta inmune posvacunación

El mecanismo de protección conferido por la vacunación es ejercido a través de la producción de anticuerpos séricos neutralizantes, y en los estudios de ambas vacunas los niveles son máximos 4 semanas después de la tercera dosis, declinando hasta el mes 24 y alcanzando una meseta. La respuesta serológica después de la vacunación es mucho más robusta que la de la infección natural (10 veces más potente). Esto se produce tanto a consecuencia de la presencia de los coadyuvantes como al hecho de que la exposición antigenica es mucho mayor a nivel del músculo que la que se logra en la primera infección a nivel del epitelio cervicovaginal. Los anticuerpos circulantes llegan al tracto genital y exudan al cérvix para actuar en los sitios de trauma que son requeridos para iniciar la infección. Este proceso de inmunización también genera respuesta de células B de memoria, las que para cumplir su proceso de activación requieren al menos de 4 a 6 meses entre la primera dosis y el primer amplificador o *booster* (última dosis) y

así ser células eficientes y maduras, con afinidad. Los esquemas con dos dosis deben respetar estos plazos para lograr una respuesta inmune madura y eficiente; sin embargo, existen estudios en los cuales se logran niveles adecuados de anticuerpos incluso con una dosis única.

La eficacia de las vacunas en la prevención de cáncer no ha sido aún demostrada, ya que para ello el tiempo que debe transcurrir es aún insuficiente, considerando el inicio de las primeras cohortes vacunadas, y es por ello que los estudios buscan otros puntos finales de medición. La infección persistente por los genotipos vacunales y las NIE II y NIE III han sido los más usados. Dado su comportamiento biológico y la distribución de genotipos, la que mejor subroga al cáncer invasor es la NIE III. Las vacunas han sido licenciadas en base a estudios en mujeres jóvenes (15 a 26 años) y por ende los datos para adolescentes jóvenes en las cuales los estudios de eficacia no son posibles (por razones de orden ético y práctico: imposibilidad de toma de PAP a niñas de 9 años) se logran por inferencias de orden inmunogénico y no poseen eficacia clínica probada. Se conoce como puente de inmunogenicidad al concepto de que si los niveles de anticuerpos alcanzados por mujeres jóvenes en donde se logra eficacia son similares a los logrados en adolescentes y preadolescentes, los resultados obtenidos en unas son inferibles a las otras; y más aún estos son independientes del número de dosis entregadas.

### Esquemas de tres dosis

Después de tres dosis ambas vacunas son muy inmunogénicas, con una mayor respuesta en menores de 15 años: los niveles de anticuerpos permanecen elevados por al menos 9,4 años en la bivalente y 8 años en la tetravalente. Al comparar la inmunogenicidad de ambas vacunas, los títulos de anticuerpos para VPH 16 y 18 son más altos en la bivalente en cualquier grupo etario y las diferencias se mantienen en el curso del seguimiento. No obstante, estas diferencias no poseen relevancia clínica debido a que los títulos

de anticuerpos inducidos son muy superiores a los de la infección natural, a la alta eficacia de ambas vacunas y a la ausencia de pérdida de protección.

La vacuna tetravalente ha sido evaluada en estudios de fase III, demostrando gran eficacia (100% de protección) para NIE III, por los genotipos vacunales en población sin exposición previa al virus (población naïve). Igual efectividad ha sido reportada para lesiones vulvares y vaginales; inferiores se han reportado cuando se informa efectividad en los análisis de intención de tratar, lo que se explica por la inclusión de receptores de la vacuna previamente infectados. Al analizar la eficacia independiente del tipo viral involucrado, esta alcanza cifras de 43% en la población sin exposición previa y de 16,4% en el grupo con intención de tratar. La vacuna bivalente en estudios de fase III reporta eficacias de 100% para los tipos vacunales; y al analizar independiente del tipo de VPH reporta eficacias de 93,2% en la población naïve y 45,6% en los expuestos de manera previa.

La eficacia de la vacuna nonavalente ha sido reportada de modo reciente y es de 99% para enfermedad VPH relacionada en lo relativo a los genotipos 16 y 18 y de 96,7% para los genotipos 31, 33, 45, 52 y 58 en lo relativo a enfermedad cervical, vulvar y vaginal. Los títulos de anticuerpos para los genotipos originales no se han visto afectados por la adición de los cinco nuevos genotipos.

### **Esquemas de dosis**

Tres estudios randomizados han demostrado que dos dosis (0 y 6 meses) en niñas de 9-14 años no son inferiores en términos de immunogenicidad, a tres dosis en niñas de 9-14 años o tres dosis en mujeres de 15-24 años. Los datos disponibles demuestran que la seroconversión y la seropositividad mostradas con dos dosis no es inferior a tres dosis a los 24 meses de la vacunación. El intervalo de 6 meses es muy superior a uno de dos meses. Los estudios recientes con tres dosis con intervalos superiores (0,6 y 12 o 0,12 y 24)

han demostrado que mientras más largo el plazo entre las dosis, más robustos son los resultados de los anticuerpos. Estos hallazgos han llevado a plantear esquemas de dos dosis con intervalos mayores en numerosos programas de vacunaciones (incluyendo el chileno), permitiendo más adhesividad al esquema y menor costo, sin alterar los resultados en el ámbito de immunogenicidad, destacando que no existen estudios de eficacia con estos nuevos esquemas.

### **Protección contra verrugas anogenitales**

La vacuna tetravalente y la nonavalente incluyen los genotipos virales 6 y 11 que son los responsables de al menos 90% de las verrugas anogenitales. En esquemas de tres dosis entregan altos niveles de protección contra verrugas anogenitales en hombres y mujeres susceptibles. Se ha demostrado protección por al menos 8 años con ciento por ciento de eficacia en población naïve al virus. Los estudios con intención de tratar mujeres con hasta cuatro parejas sexuales previas, y sin historia de alteraciones citológicas, se han reportado eficacias de hasta 62%. En los estudios australianos previos al uso de la vacunación universal (mujeres y hombres), se notó una progresiva disminución de la tasa de verrugas entre la población masculina en lo que se denominó “efecto rebaño”, en que la progresiva disminución de carga de enfermedad en la población femenina vacunada genera una consecuente disminución en los varones, excepto en el grupo de hombres que tienen sexo con hombres.

### **Protección cruzada**

Administradas en un esquema de tres dosis, ambas vacunas proveen algún grado de protección cruzada contra los genotipos no incluidos en las vacunas. La bivalente expresa anticuerpos contra los genotipos 31, 33, 45 y 52. La tetravalente contra los 31, 33 y 52. Si bien la vacunas parecen diferir en su protección cruzada, y es más amplia y alta en la vacuna bivalente, la significancia clínica y duración de la respuesta no es clara.

## Duración de la protección

En la actualidad sabemos que luego de la vacunación con un esquema de tres dosis, los niveles de anticuerpos son máximos cuatro semanas después de la última dosis, para decaer durante los próximos 2 años y mantenerse estable por al menos 5 años posvacunación y con títulos muchos más altos que los obtenidos en una infección natural. Para la vacuna bivalente inmunogenicidad y eficacia ha sido demostrada por sobre 8,4 y 9,4 años, respectivamente; para la tetravalente, los datos de inmunogenicidad y eficacia han sido reportados por sobre 8 años a pesar de que los niveles de anticuerpos para VPH 18 disminuyen de manera constante. Esta observación está en acuerdo con la presunción de que la protección persiste, aunque los niveles caen por debajo de los títulos medibles por los ensayos utilizados.

En los esquemas de dos dosis, la cinética de los títulos de anticuerpos en niñas de 9-14 años son similares a los obtenidos en mujeres de 15-25 a los cinco años de observación e indica que su comportamiento será comparable en el tiempo. La necesidad de un nuevo estímulo vacunal posterior a las dosis originales no está establecido, pero no hay evidencia de que la protección contra los tipos vacunados decaerá de modo significativo con los años.

## SEGURIDAD DE LAS VACUNAS

La Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de su comité asesor de seguridad de vacunas, revisó los datos de vigilancia de diferentes registros y concluye que ambas vacunas continúan teniendo un excelente perfil de seguridad. Las principales reacciones son a nivel del sitio de inyección (dolor, rubor, calor), de forma habitual de corta duración y resolución espontánea, son muy frecuentes del orden de 80% para ambas preparaciones sin diferencias significativas entre ellas.

En relación a los efectos sistémicos, los estudios sobre la seguridad de ambas vacunas en mujeres

de 18-45 años a los 18 meses post última dosis no demuestran asociación entre la vacunación y la aparición o inicio de condiciones crónicas, incluyendo enfermedades autoinmunes. Aunque la información disponible sobre seguridad y eficacia en inmunodeprimidos es limitada, la vacunación parece segura en ese grupo.

No está recomendada la vacunación en embarazadas, a pesar de que los datos obtenidos en estudios de fase III en que mujeres se embarazaron sin programarlo no demostraron efectos adversos en la madre ni el recién nacido, como tampoco un aumento de la tasa de abortos espontáneos.

## COSTO EFECTIVIDAD

Las evaluaciones de costo efectividad para las vacunas del virus papiloma humano son muy influenciados por el precio de la vacuna, los costos operacionales, la prevalencia de la infección, el número de dosis y las condiciones sanitarias relacionadas con el tamizaje y el tratamiento del cáncer cervicouterino. Los estudios sugieren que vacunar mujeres preadolescentes es por lo general costo efectivo, en especial si las condiciones de medidas de prevención secundarias (citología de Papanicolaou) tienen una cobertura limitada. La introducción de vacunación en adolescentes varones para el cáncer de cuello no es costo efectiva, a no ser que la cobertura para las niñas sea baja. La vacunación universal se sustenta en disminuir la carga de enfermedad que afecta a los varones, entendiendo las verrugas anogenitales y enfermedad preinvasora e invasora de pene y ano.

## RECOMENDACIONES

Diferentes organizaciones establecen recomendaciones universales u otras destinadas a realidades más particulares, aunque todas reconocen la importancia de las enfermedades del virus papiloma humano relacionadas, en particular el cáncer cervicouterino, como un verdadero problema de salud pública a nivel mundial. No en vano se esperan 500.000 casos nuevos por

año con 270.000 muertes anuales (7,5% de las muertes por cáncer en la mujer), concentradas principalmente en los países con menores ingresos.

Para ello la introducción de la vacunación constituye una estrategia de alta prioridad. La OMS sugiere la implementación de programas de vacunación, privilegiando el uso en las escuelas y asegurando la sustentabilidad económica de los mismos. Los programas deben ser llevados a cabo como parte de una estrategia global que incluya también la educación y el tamizaje, diagnóstico y tratamiento de las lesiones precursoras y el cáncer. La introducción de la prevención primaria con vacunas no debe eliminar la necesidad de tamizaje futuro, ya que las vacunas no protegen contra todos los genotipos del virus papiloma humano de alto riesgo.

La OMS recomienda vacunar niñas entre los 9 y 13 años antes del inicio de la actividad sexual, dado que dicho grupo es el más beneficiado. Se debe priorizar altas coberturas (más factible en programas organizados a nivel de la escuela que en vacunación oportunista). Extender las vacunaciones a otras adolescentes solo es recomendable de ser factible, costo efectivo y no distrae recursos a las poblaciones más beneficiadas o a las estrategias de tamizaje. La vacunación en hombres no es una prioridad, sobre todo en países con recursos limitados, por su baja costo efectividad y que la evidencia indica que la primera prioridad debe ser reducir el cáncer cervicouterino, lo que se logra vacunando mujeres con alta tasa de cobertura.

A la luz de la evidencia actual se prefieren esquemas de dos dosis con intervalos flexibles entre dosis (no mayores a 12-15 meses para completar pronto el esquema) y en mujeres mayores de 15 años se recomiendan esquemas de tres dosis.

La elección de qué vacuna utilizar debe estar basada en las mediciones locales de prevalencia de enfermedades del virus papiloma humano relacionadas y la población elegida para vacunar. La decisión debe incluir las características del producto, el precio y los costos de implementación.

En Chile, el comité asesor del programa de vacunas e inmunización CAVEI sugirió vacunar inicialmente niñas de 9 años con la vacuna tetravalente, en un esquema de dos dosis (0-12 meses) a nivel escolar en niñas de cuarto básico, programa que se inició en septiembre de 2014. En el 2015, se vacunaría la segunda dosis en quinto básico y se ampliaría un programa de repesca vacunando también niñas de sexto y séptimo básico, buscando que al 2016 todas las egresadas de enseñanza básica hubieran recibido las dos dosis propuestas.

Con la implementación de estas nuevas estrategias de tamizaje y las innovaciones en los conocimientos sobre las vacunas se abren a futuro nuevas posibilidades para la utilización eficiente de las mismas.

Existen algunos estudios preliminares que sostienen que a las ya aceptadas indicaciones de vacunación en menores de 14 años y las que se ejecutan para captar a la población femenina de hasta 26 años, se podrían agregar nuevos esquemas que involucrarán el uso de la biología molecular (determinando ADN viral) y la vacunación de mujeres de mayor edad. Estos se basan en que aquellas mujeres en tamizaje con test de ADN viral son invitadas a recibir junto a este una primera dosis de la vacuna; si son negativas al virus, se completa el esquema con dos dosis más y se repite el test viral 5-10 años después; y por el contrario, si son positivas son estudiadas y tratadas, y con posterioridad completan el esquema de tres dosis. Estas y otras estrategias aparecerán en el horizonte a medida que los conocimientos avancen y los precios de las vacunas desciendan.

Otra perspectiva futura en la cual ya existen protocolos en fase I y II es sobre la implementación de vacunas terapéuticas para tratar lesiones preinvasoras de cérvix y otros territorios.

Sin embargo, el mayor mensaje que debemos emprender hoy es que los gineco-obstetras y los otros profesionales de la salud eduquemos a los padres y pacientes sobre los beneficios y seguridad de la vacunación contra el virus papiloma humano.

## Lecturas recomendadas

- Arbyn M, Castellsague X, de SS, Bruni L, Saraiya M, Bray F et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol.* 2011; 22(12): 2675-2686.
- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55: 244-265.
- Bosch FX, Manos MM, Muñoz N et al: Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer study group. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87: 796.
- Brotherton J et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study ([www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)). Vol 377. June 18, 2011.
- Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjose S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings *J Infect Dis.* 2010; 202(12): 1779-1789.
- Chow EPF et al. Ongoing decline in genital warts among young heterosexuals 7 years after the Australian human papillomavirus (HPV) vaccination programme *Sex Transm Infect.* 2014; 0: 1-6.
- De Sanjose S et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncology.* 2010; 11: 1048-1056.
- Dobson S et al. Immunogenicity of 2 Doses of HPV Vaccine in Younger Adolescents vs 3 Doses in Young Women A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* May 1, 2013; 309: 17.
- Draper E et al. Neutralization of non-vaccine human papillomavirus pseudoviruses from the A7 and A9 species groups by bivalent HPV vaccine sera *Vaccine* (2011), doi:10.1016/j.vaccine.2011.09.021
- FIGO Statement on HPV Vaccination Safety, August 2nd, 2013
- Lehtinen M et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial [www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology) Vol 13 January 2012.
- Muñoz N et al. Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102: 325-339.
- Neuzil K et al. Immunogenicity and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam. A cluster randomized noninferiority trial. *JAMA.* April 13, 2011; 305: 14.
- Paavonen J et al. Efficacy of human papilloma virus (HPV) /16-18 ASO4 adyuvant vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a doubled blind randomised study in young women *Lancet.* 2009; 374: 301-314.
- Smith JS, Lindsay L, Hoots B et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high grade cervical lesions; a metaanalysis update. *Int J Cancer.* 2007; 121: 621-632.
- Stanley M, Staci S, Giuliano A. Alternative dosage schedule with HPV virus-like particle vaccines *Expert Rev. Vaccines* Early online, 1-12 (2014).
- The American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians Committee Opinion Human Papillomavirus Vaccination.
- Walboomers JL et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189: 12-15.
- WHO Weekly epidemiological record 24 October 2014, 89th 2014, 89, 465-492.

## Capítulo 4

# MANEJO DE PAP ALTERADO

OMAR NAZZAL N., EUGENIO SUÁREZ P. Y RAÚL LARRAGUIBEL P.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino constituye la tercera neoplasia más frecuente en la mujer, estimándose en 529.000 nuevos casos por año y 270.000 muertes anuales, 90% de ellos en los países con menor desarrollo y menor gasto en salud; de esta manera se genera un claro marcador de inequidad en salud.

Las tasas de incidencia y mortalidad por lo general se relacionan la una con la otra. Menos del 50% de las mujeres diagnosticadas con cáncer invasor en los países en vías de desarrollo sobrevive más de 5 años y muchas de las víctimas son por lo habitual mujeres jóvenes en edad fértil. En contraste con los países desarrollados donde la sobrevida alcanza cifras del 66% a 5 años

En Chile, se diagnostican alrededor de 1.300 nuevos casos de cáncer cervicouterino por año, con 578 muertes por esta causa, y una tasa de mortalidad ajustada de 6,7 por 100.000 mujeres el 2010. De este modo se constituye en la sexta causa de muerte por cáncer en la mujer, en nuestro país, presentando un descenso progresivo en los últimos 20 años gracias al programa de prevención nacional (fuente DEIS/Minsal). En Europa, la incidencia estimada promedio es de 15,7/100.000 mujeres, con una tasa variable de mortalidad según los diferentes países, registrándose las menores en los países del norte de Europa e Inglaterra

La historia natural del cáncer cervicouterino se inicia con la infección persistente por un genotipo de alto riesgo del virus papiloma humano (VPH), la cual condiciona una serie de alteraciones celulares, que pueden llevar al desarrollo de una lesión preinvasora. Esta lesión se caracteriza por ser asintomática, presentándose una serie de eventos progresivos y de larga evolución a nivel del epitelio cervical, que conducen a que una atipia celular se transforme en una neoplasia intraepitelial. Estos cambios pueden ser pesquisados por la citología exfoliativa y confirmados de forma histológica por una biopsia guiada mediante la visión colposcópica.

La infección persistente por los genotipos de alto riesgo del virus papiloma humano constituye la condición esencial en la patogénesis del cáncer cervicouterino y sus etapas preinvasoras. Hoy se sabe que existen entre 15 y 18 genotipos virales asociados con el cáncer cervical; entre ellos, los VPH 16, 18, 31 y 45 son responsables de cerca del 80% de los casos.

El genotipo 16 seguido del 18 son los que con más frecuencia se asocian a los cánceres escamosos. En los adenocarcinomas, el genotipo 18 presenta una alta prevalencia.

En las lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado encontramos también mayor prevalencia de los genotipos 16 y 18, apareciendo genotipos de bajo riesgo solo en lesiones de bajo grado y en porcentaje mínimo.

Si se comparan otros factores de riesgo bien conocidos para cáncer en el hombre, tales como el tabaco (cáncer de pulmón) y el virus de la hepatitis B (cáncer de hígado), el riesgo asociado de virus papiloma y cáncer cervical es mucho más alto. El riesgo relativo es alrededor de 10 para fumar y cáncer de pulmón, y 50 para el cáncer de hígado y virus hepatitis. Este riesgo es 500 veces para la relación del virus papiloma humano de alto riesgo y cáncer cervical. Otros factores de riesgo para el desarrollo de neoplasia intraepitelial y cáncer cervicouterino incluyen el comportamiento sexual, la edad, historia de tabaquismo, dieta, multiparidad, uso de anticonceptivos orales y inmunodeficiencias.

Se ha estimado que cerca de 80% de las mujeres y hombres se han expuesto al menos una vez al virus durante su vida. Esto hace que la infección por virus papiloma humano sea la enfermedad de transmisión sexual más prevalente y el cáncer cervicouterino constituya la consecuencia rara de esta infección. La exposición a estos virus ocurre por lo general durante la relación sexual, siendo la adolescencia el período de mayor exposición, relacionado con efectos hormonales que condicionan el cérvix en esta etapa de la vida. Es necesario destacar que no es indispensable el coito para esta transmisión, puesto que el contagio puede verificarse también por el contacto de piel a piel. La prevalencia de la infección viral en mujeres es alrededor de 30% antes de los 25 años, disminuyendo de modo gradual a cerca de 10% entre los 30 y 50 años, y menos de 5% en las mayores de 50. Aunque algunos estudios revelan un segundo aumento de prevalencia en estas mujeres, así como también una mayor tasa de persistencia de la infección.

La mayoría de estas infecciones por virus papiloma humano son transitorias y tienen una duración media de entre 6 y 8 meses para los virus de bajo riesgo y de 12 a 24 para los de alto riesgo. En una pequeña proporción de ellas (cerca de 10%) se produce la integración del virus papiloma humano a la célula huésped, causando una infección persistente, la que puede ser detectada

mediante la presencia de RNA mensajero E6/E7. Aquellas mujeres con integración del genoma viral tienen un riesgo de manera significativa más alto de desarrollar una lesión de alto grado y un cáncer posterior.

La lista actual de genotipos de virus papiloma humano que guardan relación con el cáncer cervicouterino incluye alrededor de 15 a 18 de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82, 26, 53 y 66) y 12 de bajo riesgo (6, 11, etcétera). El DNA viral se identifica en 99,7% de los casos de cánceres invasores.

### **Historia natural de la neoplasia intraepitelial**

Si bien la exposición de la población femenina al virus papiloma humano es muy frecuente, el cáncer cervicouterino es un fenómeno neoplásico bastante raro. La mayoría de las lesiones de bajo grado, como las neoplasias intraepiteliales 1 (NIE), están asociadas a una proliferación viral de carácter transitorio y la inmensa mayoría de ellas regresaran de forma espontánea sin mediar tratamiento alguno. Los estudios muestran tasas de regresión para NIE I de entre 70% y 80% de los casos y en adolescentes y mujeres menores de 25 años incluso de 90%

En contraste, las lesiones de alto grado, en especial las NIE III, tienen un potencial de progresión mucho mayor con tasas globales de 36% a 40%. La NIE II presenta un comportamiento biológico errático, desde su reproducibilidad diagnóstica hasta su real potencial oncogénico. Muchos clínicos enfrentan las NIE II como verdaderas lesiones precancerosas y las tratan igual que las NIE III, mientras que otros llegan a discutir su valor como entidad diagnóstica independiente. Algunas se comportarán como NIE I y otras como NIE III, con reportes de regresión de la NIE II hasta 50% en el seguimiento a largo plazo.

Si bien en algunas circunstancias se aprecian progresiones rápidas desde la infección por virus papiloma humano al cáncer invasor, la mayoría de la evidencia apunta a que esto es excepcional y lo habitual es que dicho fenómeno presente

una lenta progresión, en un plazo variable de 10 hasta 30 años. Algunas investigaciones recientes demuestran que las lesiones asociadas al VPH 16 tienen más posibilidades de progresar a cáncer invasor que otros genotipos virales.

El objetivo principal del diagnóstico y tratamiento de una lesión preinvasora es evitar un cáncer invasor. La obtención de una muestra de tejido cervical y el adecuado diagnóstico histológico de ella, hacen posible el manejo de la lesión. En la mayoría de las circunstancias, la paciente será derivada a estudio, por presentar una sospecha diagnóstica originada en una alteración citológica significativa.

### **La citología exfoliativa y la tinción del Papanicolaou**

Esta técnica introducida por el Dr. George Papanicolaou, en 1943, cuando publica su monografía *Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear* (“Diagnóstico del cáncer uterino por el extendido vaginal”) permanece vigente hasta nuestros días y ha servido de base para numerosos programas de prevención en todo el mundo, con éxitos de hasta 70% de reducción de la mortalidad. En nuestro país está establecido desde fines de los setenta y reestructurado en los años noventa a su estructura actual, con toma de citología a la población femenina de entre 25 y 64 años en forma trianual, exhibiendo 58% de disminución en la mortalidad por cáncer cervicouterino.

El establecimiento de programas de tamizaje organizados y de alta cobertura, basados en la citología exfoliativa (test de Papanicolaou), han logrado reducir de modo significativo la incidencia y mortalidad del cáncer cervicouterino. Sin embargo, las tasas de enfermedad preinvasora permanecen altas en todo el mundo. En Chile, se estiman 15.000 nuevos casos al año, según datos del Minsal.

La implementación del sistema de Bethesda para el reporte de las citologías se originó en la necesidad de homogeneizar los informes ante

situaciones médicas, técnicas y también médicas y legales. Como todo cambio, al inicio su aceptación fue discutida, pero pronto las ventajas de tener un lenguaje común que abarca todas las posibilidades de situaciones citológicas, se ha impuesto casi de manera universal. Además, este sistema tiene el mérito de haber agrupado las alteraciones que sugerían una lesión intraepitelial en solo dos niveles, de bajo y alto grado, facilitando la interpretación y manejo de estas lesiones. Con pequeñas modificaciones, esta forma de comunicar los resultados citológicos se ha consolidado y ha llegado a ser el lenguaje preferido para referirse a situaciones clínicas, análisis poblacionales, y por ende también en la literatura de la patología cervicouterina.

En Chile, los criterios de referencia a estudio de patología cervical han sido ampliamente discutidos y con posterioridad consensuados para la redacción de las Guías Clínicas del Minsal. Estas guías han sido validadas en todo el país a través de la implementación del Sistema de Garantías Explícitas de Salud (GES). En estas se definen los motivos de referencia, que son:

1. PAP positivo, que presente alguna de las siguientes situaciones:
  - a. PAP sugerente de cáncer invasor
  - b. PAP que sugiere neoplasia intraepitelial (NIE I, II y III o Ca *in situ*)
  - c. Primer PAP atípico, que no descarta lesión de alto grado o mayor
  - d. Primer PAP atípico glandular
  - e. Segundo PAP atípico inespecífico

Entendiendo lo anterior es que el estudio ordenado y acucioso de cada una de estas alteraciones citológicas basado en guías clínicas, conduce a la correcta identificación de aquellas mujeres beneficiarias de un programa de tamizaje que presentan lesiones preinvasoras, con potencial de progresión y que diagnosticadas de forma adecuada evitarán presentar un cáncer cervicouterino.

## HERRAMIENTAS EN EL ESTUDIO DE UNA CITOLOGÍA POSITIVA: TIPIFICACIÓN VIRAL

La ocurrencia de lesiones intraepiteliales de alto grado (NIE II/III) y de cáncer cervicouterino invasor no puede ser posible sin la existencia previa de una infección persistente por genotipos de alto riesgo de virus papiloma humano.

Esta simple y revolucionaria aseveración llevó al desarrollo y evaluación de métodos sensibles y de aplicación clínica para la detección del DNA viral.

La tipificación del DNA de virus de alto riesgo es un marcador muy sensible para mujeres con posibilidades de presentar neoplasia intraepitelial moderada y severa, así como de cáncer cervicouterino; sin embargo, el método tiene una especificidad menor que la citología.

Este tipo de ensayos mide el DNA viral y por ello es solo un marcador de presencia viral y no de integración viral en la célula del huésped, apareciendo esto como la explicación de su alta sensibilidad y baja especificidad para lesiones de alto grado. La máxima utilidad la entrega un test negativo, constituyendo un muy buen predictor de bajo riesgo para la enfermedad. Su utilización ha sido aprobada como método anexo al tamizaje citológico (cotest) en mujeres mayores de 30 años. También para complementar el estudio de citologías atípicas de significado incierto y en el seguimiento, curación o persistencia, de lesiones preinvasoras tratadas.

Los test más usados son los de captura híbrida y reacción en cadena de polimerasa (PCR).

## DIAGNÓSTICO

Para la confirmación diagnóstica se requiere de un informe histológico positivo de lesión preinvasora o cáncer de cuello uterino. Los procedimientos utilizados para este objetivo son: colposcopia, biopsia exocervical dirigida, biopsia endocervical y la biopsia escisional.

Una situación especial se produce al enfrentar una mujer embarazada con citología positiva. En

estos casos el único objetivo es descartar una lesión invasora, para lo cual puede ser suficiente la colposcopia en manos experimentadas, reservándose la biopsia para la sospecha colposcópica de cáncer invasor por el riesgo de cervicorrágia. El legrado endocervical está contraindicado.

### Colposcopia

Se basa en la visualización magnificada del cuello uterino mediante un instrumento óptico, el colposcopio, el que permitirá dirigir el sitio de la biopsia.

El colposcopio fue diseñado por Hans Hinselmann, en 1925, en Hamburg, Alemania. Mediante un acucioso trabajo de recopilación y de correlación histológica, logró describir un conjunto de imágenes correspondientes al cérvix sano y patológico. La aparición y desarrollo de la colposcopia moderna angloamericana se atribuye en gran parte al esfuerzo de M. Coppleson y de otros como Stalf, Burke, Richart. Ellos redefinen la colposcopia, ya no solo como la aislada magnificación de lesiones, sino como una disciplina clínica con una relación íntima con la citología y la histología para la obtención del diagnóstico.

**Evaluación colposcópica.** Se consideran requisitos principales para un correcto examen colposcópico, la visualización completa del cérvix y la unión escamocolumnar, como asimismo la zona de transformación circundante, lo que se conoce como colposcopia satisfactoria. La ausencia de cualquiera de ellos debe ser consignada y considerada como limitante para el diagnóstico. También puede conducir a un diagnóstico aquella colposcopia que describe vasos bizarros, atípicos, necrosis, hemorragia y otras características propias de una lesión proliferativa invasora, aun cuando el límite de los dos epitelios originales se haya perdido en medio del trastorno neoplásico.

### Imágenes colposcópicas benignas:

- **Ectropión:** es la exteriorización de la mucosa endocervical. Sus límites pueden ser netos o dentados, dependiendo de la extensión o

antigüedad del proceso metaplásico asociado, reparativo del epitelio escamoso.

- **Zona de transformación (ZT):** es el límite dinámico entre el epitelio escamoso y el columnar. Puede ser antigua o cerrada (quistes de Naboth) o reciente y abierta (metaplasia inmadura y orificios glandulares). Su vasculatura es típicamente arborescente.
- **Otras imágenes:** epitelio atrófico, inflamación de diferentes etiologías (vaginosis, tricomonas, candidiasis), pólipos, efecto actínico.

**Imágenes colposcópicas atípicas.** Afectan en lo fundamental a la zona de transformación. Se agrupan para fines descriptivos en aquellas de origen epitelial y las de origen vascular. Es importante determinar la extensión de la anormalidad y la coexistencia de diferentes imágenes atípicas de carácter epitelial o vascular, como ocurre en el llamado “complejo colposcópico”, pues esa condición por lo general refleja la severidad del proceso neoplásico.

- **Anormalidades epiteliales:** son la leucoplasia y el epitelio acetoblanco. La leucoplasia o queratosis se ve de manera directa y puede tratarse de un fenómeno benigno, de una infección viral condilomatosa, de una neoplasia intraepitelial (NIE) que subyace bajo la capa de queratina, o incluso, como parte de un cáncer queratinizante invasor. En el epitelio acetoblanco se debe señalar su grosor, densidad, tipo de bordes (lineales o cartográficos), el grado de blanqueamiento y brillo, así como la duración del fenómeno. Todas estas características ayudan a diferenciar una lesión intraepitelial de bajo grado de una de alto grado.
- **Anormalidades vasculares:** es necesario distinguir, por una parte, el mosaico y el punteado más propios de la lesión intraepitelial, y por otra, los vasos atípicos que son producto de la neoangiogénesis tumoral, con gran variación en su calibre, curso y pérdida del patrón arborescente de división,

constituyendo capilares bizarros, varicosos, enroscados, que reflejan la anarquía del proceso de multiplicación celular asociada a una neoplasia invasora.

El mosaico y el punteado vascular, ubicados por lo general en una zona acetoblanca, tienen características diferentes según sea la gravedad de la lesión intraepitelial. En las lesiones intraepiteliales de bajo grado, estas alteraciones son finas, fugaces y con mínima distancia intercapilar. En cambio, en las lesiones intraepiteliales de alto grado, el punteado y el dibujo vascular en mosaico aparecen a veces antes de aplicar ácido acético, luego la lesión se resalta marcadamente acetoblanca frente al ácido y poco a poco aparece en forma nítida la red capilar con baldosas epiteliales grandes y de forma variada (mosaico), en cuyo centro puede aparecer una punta vascular (umbilicación). Este patrón vascular grueso y burdo en su dibujo, prolongado en su duración, con distancias intervesselares aumentadas, es muy sugerente de una lesión de alto grado.

Con el índice colposcópico de Ried, es posible cuantificar las características epiteliales, vasculares y de captación del Lugol para obtener una orientación que diferencie una lesión de bajo grado con una de alto grado.

Aparte de los diferentes sistemas de graduación difundidos, muchos centros realizan este examen siguiendo su propia iniciativa o rigurosidad en el diagnóstico. Esta anarquía ha sido una limitante en la comunicación y en la literatura sobre el tema, existiendo una evidente necesidad de ordenar la clasificación, nomenclatura colposcópica y modo de informar el examen.

En julio de 2012, la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia, en un esfuerzo por unificar criterios, publica la Nomenclatura 2011, que recomienda reemplazar todas las anteriores. Nos parece que siendo la intención válida, no resuelve todas las necesidades en este ámbito y requiere de más análisis.

## Biopsia dirigida

La elección adecuada de la zona para hacer una biopsia es un paso fundamental para el correcto diagnóstico. El colposcopista deberá seleccionar el punto más representativo entre las imágenes atípicas que ofrece el examen. En general se considera que dos a tres muestras deberían ser suficientes para lograr este objetivo.

Es importante también la elección del biótomo para tener una muestra adecuada, recordando que el examen histológico está dirigido al epitelio y, por lo tanto, la muestra no necesita ser tan amplia ni profunda, pues el exceso de estroma no aportará más información al patólogo, pero sí conllevará una mayor molestia y sangramiento innecesario a la paciente. La pequeña cervicorragia después de la biopsia puede cohibirse con la aplicación de solución o gel de Monsel. Ocasionalmente, se requiere utilizar una gasa intravaginal compresiva, por unas pocas horas.

## Biopsia endocervical

El curetaje del canal cervical es un tema polémico. Algunos especialistas lo realizan de modo rutinario como parte obligatoria del estudio cervical. La posición más aceptada, que es la utilizada en nuestro centro, es realizarlo en forma selectiva en casos en los que no se visualiza en su totalidad la unión escamocolumnar, si la lesión se prolonga introduciéndose al canal o cuando ante una citología positiva con colposcopia satisfactoria no se aprecia una lesión en exocervix. Asimismo es importante considerarla en pacientes conizadas, que presentan una alteración citológica en los controles de seguimiento o en el control periódico de una paciente con adenocarcinoma *in situ*, que se trató en forma conservadora.

Hay que tener presente que la muestra obtenida por legrado del canal es limitada, pero ofrece una información adicional que puede ser útil si se seleccionan de manera adecuada las situaciones.

## Biopsia escisional

Esta muestra obtenida mediante un asa radioquirúrgica o con bisturí, entrega la totalidad

de la zona de transformación y parte del canal cervical, para un procesamiento histológico en cortes seriados, que deberían informar de modo cabal el grado de la lesión, su extensión y el tamaño exacto, por lo menos en dos dimensiones, en el caso de que exista una invasión inicial del estroma. Estas capacidades le permiten lograr un diagnóstico definitivo de la lesión en estudio. Su falla o fracaso se establece cuando no logra este objetivo y subdiagnóstica una lesión existente, induciendo una subetapificación, y por ende, un tratamiento insuficiente. La persistencia o recurrencia de una lesión intraepitelial no es razón para catalogar una biopsia escisional de insuficiente o fallida, si el diagnóstico que se obtuvo con ella fue el correcto, dado que su primer objetivo es el diagnóstico y de manera secundaria es posible obtener en un alto porcentaje de casos el tratamiento definitivo de la lesión.

En la actualidad la biopsia escisional con asa ha reemplazado casi totalmente a la antigua “coñización en frío”, persistiendo a veces la inexacta denominación de “cono con asa”, para referirse a este moderno y eficiente procedimiento. Otro término de interpretación discutible se refiere al valor predictivo que podrían tener los bordes de sección, en circunstancias de que la fulguración del lecho y bordes después de la escisión, así como el proceso cicatrizal intrínseco ulterior, pueden modificar los márgenes histológicos. No ocurre lo mismo en el caso del adenocarcinoma *in situ*, en el que los bordes de la sección endocervical positivos tienen importancia pronóstica e inciden en el manejo ulterior, debido a las particulares características biológicas de esta patología.

## EVALUACIÓN INICIAL DE UNA CITOLOGÍA POSITIVA

El adecuado enfrentamiento de las citologías positivas tiene por propósito identificar a las pacientes portadoras de lesiones intraepiteliales de alto grado (NIE II/III) que se encuentran ocultas tras las alteraciones celulares de menor cuantía.

Ahora, con el paso del tiempo, sumado al conocimiento de la historia natural de la enfermedad y el rol que le cabe al virus papiloma humano, se pueden diseñar planes para evaluar cada tipo de alteración citológica en particular. Los consensos obtenidos a partir de las reuniones de Bethesda responden casi todas las interrogantes que la citología plantea para su enfrentamiento, pero no reflejan necesariamente las realidades regionales ni de cada país, así como tampoco las diferencias en los sistemas de cobertura de salud. En vista de lo anterior, es que planteamos una revisión de dichos acuerdos, basados en nuestras condiciones demográficas, económicas y de salud.

Los mayores aportes y revisiones se enfocan de forma evidente al manejo de las citologías atípicas de significado incierto, ya que no solo presentan un mayor número de posibles evaluaciones, sino que representan el mayor porcentaje de citologías alteradas.

### **Importancia de un frotis atípico**

Una pregunta frecuente detrás de una citología alterada es: ¿cuántas lesiones de alto grado subyacen detrás de esa alteración? Un frotis atípico de significado incierto, posee un riesgo de entre 5% y 17% de lesiones intraepiteliales de alto grado. Si la paciente es positiva para el virus papiloma humano de alto riesgo, este sube a 17,7% en la evaluación inicial y puede aumentar en 8,8% más durante un período de seguimiento de dos años, alcanzando una cifra de 25% (una de cada cuatro pacientes con citología atípica de significado incierto es VPH positiva). Es de suma importancia, valorar la calidad del laboratorio y un índice para ello es el número de citologías atípicas: estas no deberían representar más de 2,5% del universo total. Sin duda, la judicialización de la medicina ha generado que en vista de disminuir los falsos negativos del método, estas cifras hayan incrementado su número, disminuyendo de esa manera la especificidad de la citología.

El reporte de una citología atípica es difícil, ya que no corresponde a un diagnóstico exacto, sino más bien a una interpretación subjetiva

y como tal tiene una gran variabilidad inter e incluso intraobservador. La edad igual posee una influencia en la interpretación de una atipia, ya que en mujeres menores de 30 años un porcentaje alto de ellas (al menos 50%) solo expresa presencia del virus papiloma humano, no así en las mujeres mayores donde aparecen cifras más significativas de NIE II y III.

Es indudable que la mayoría de las mujeres con una citología atípica de significado incierto no tienen NIE II/III o cáncer invasor, pero el número de citologías es tan alto que se transforma en la principal fuente de derivación para el diagnóstico de NIE II/III (39%). En Chile, 24% de las lesiones intraepiteliales de alto grado tenían como citología de referencia un atípico de significado incierto (10% de las NIE II y 14% de las NIE III).

En los años en que existe esta denominación se ha generado una dicotomía entre el relativo bajo riesgo individual, versus el alto riesgo acumulado del grupo con citología atípica de significado incierto, lo que genera una confusión en su manejo. No obstante, es indudable que esta categoría puede ocultar una dificultad del laboratorio para efectuar un diagnóstico citológico con mayor precisión. Por lo anterior se debe estar interiorizado de los rendimientos de cada laboratorio en particular y de los controles de calidad tanto internos y externos.

Aquellos frotis atípicos, informados en el sentido de que no descartan una lesión de alto grado, representan una realidad diferente, aunque no deberían representar más del 5% a 10% del total de los atípicos, poseen un riesgo de entre 27% y 40% de NIE II/III, lo que motiva su inmediata derivación a colposcopía.

El riesgo de cáncer invasor detrás de una citología atípica representa entre 0,1% y 0,2%.

### **Manejo de una citología atípica**

El manejo de una citología atípica de significado incierto ha generado grandes controversias en la literatura científica a nivel mundial, y un esfuerzo serio por aclarar estas interrogantes lo entrega el

estudio ALTS (ASCUS/LSIL TRIAGE STUDY), el cual afirma que existen tres alternativas para su enfrentamiento: colposcopia inmediata, repetir la citología y referir a colposcopia si el PAP es atípico o mayor, o tipificación viral para el virus papiloma humano de alto riesgo y referir a colposcopia si es positiva. Si la citología era realizada en un medio líquido, la tipificación viral sería la alternativa preferida, y en esta situación logra una tasa de referencia a colposcopia de 53,1% y el diagnóstico de 92,4% de los NIE II/III. En caso de repetir la citología se logra con una tasa de referencia de 67% y el diagnóstico del 95,4% de los casos de NIE II/III.

Revisando la conducta ante una citología atípica de significado incierto en nuestro país, el Minsal en sus normas recomienda la repetición de la citología en seis meses, y la referencia al nivel secundario de atención en caso de repetición de la atipia o una alteración mayor. Como vimos con anterioridad, esta es una conducta avalada por la literatura científica internacional. Con respecto a la tipificación viral para el papiloma humano de alto riesgo, ambas poseen la misma sensibilidad para el diagnóstico de NIE II/III, con un costo mucho menor para nuestra realidad, más aún considerando la inexistente cobertura de citología en medio líquido. La colposcopia como evaluación inicial es operador dependiente y requiere la evaluación inmediata de la paciente (lo que permite evitar tiempos de espera), aunque implica realizar un gran número de exploraciones en una población solo afecta por la infección transiente del virus, lo que puede generar un importante sobre-diagnóstico y la realización de un número no menor de procedimientos de más, con las consecuencias físicas, psicológicas y económicas que conlleva.

Es por ello que en el último tiempo estas interpretaciones han variado y las guías más actuales no recomiendan la colposcopia inmediata y tienden a privilegiar la tipificación viral como alternativa preferente.

## Implicancias clínicas de las otras citologías alteradas

Partiendo de la premisa de que ante una citología atípica de significado incierto, cuya tipificación viral es positiva para virus de alto riesgo, su riesgo subyacente de NIE II/III es del orden de 25% y eso justifica el estudio colposcópico, cualquier alteración citológica que conlleve un riesgo mayor o igual justificaría la misma conducta. ¿Cuál es el riesgo de NIE II/III tras una citología atípica que no descarta lesión de alto riesgo o ante una citología sugerente de lesiones intraepiteliales, ya sea de alto o bajo grado? El riesgo para una citología atípica que no descarta lesión intraepitelial (LIE) de alto grado es de entre 27% y 40%, para una LIE de bajo grado sugerente de NIE I es de entre 16% y 25% (en Chile de los PAP sugerentes de NIE I, 15% son NIE II y 5% son NIE III) y para una LIE de alto grado de entre 70% y 75% Estos hechos avalan de modo claro que ante estas pacientes la conducta más recomendable es el estudio colposcópico, por sobre las alternativas de repetir la citología o la tipificación viral.

## Las alteraciones glandulares

Comprenden las células glandulares atípicas, las atipias glandulares que favorecen la neoplasia y el adenocarcinoma *in situ*, y pueden corresponder a una gran gama de posibilidades diagnósticas que van desde el pólipos y la metaplasia hasta llegar al adenocarcinoma, incluyendo un porcentaje no bajo de lesiones escamosas que pueden coexistir con una alteración glandular (50% de los adenocarcinomas *in situ* coexisten con una NIE II/III); sin duda, el riesgo es mayor cuando más profunda es la alteración celular. En mujeres jóvenes hasta 9% pueden ser portadoras de una NIE III y 3% de un cáncer invasor; en la postmenopausia, estos valores se incrementan y puede haber 5% de adenocarcinoma endometrial, sobre todo en mujeres con factores de riesgo.

El enfrentamiento diagnóstico comprende la colposcopia con biopsia de canal cervical y una biopsia de endometrio en mujeres mayores de 35

años o en aquellas de menor edad con factores de riesgo (sangrado uterino anormal o anovulación).

En los casos de atipias glandulares que favorecen la neoplasia o adenocarcinoma *in situ* cuando el enfrentamiento inicial no diagnostica un cáncer invasor es sugerible realizar un procedimiento escisional que permita analizar los márgenes.

## Lecturas recomendadas

- ACOG Practice Bulletin Clinical Guidelines for Obstetrician Gynecologists Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Test Results and Cervical Cancer Precursors. Dec 2013; 140.
- Annual Report Figo on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynecol Obstet. Nov. 2006; 95 (Sup 1).
- Arbyn M, Castellsague X, de SS, Bruni L, Saraiya M, Bray F et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. Ann Oncol. 2011; 22(12): 2675-2686.
- ASCUS-LSIL triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytological interpretations of ASCUS. Am J Obstet Gynecol. 2003; 188: 1383-1392.
- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002; 55: 244-265.
- Bosch FX, Manos MM, Muñoz N et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer study group. J Natl Cancer Inst. 1995; 87: 796.
- Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM & Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. Obstet Gynecol. 2009; 113: 18-25.
- Cox JT. Management of Women With Cervical Cytology Interpreted as ASCUS or as ASC-H. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2005; 48 (1): 60-177.
- Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH et al. HPV testing bi hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of ASCUS. Am J Obstet Gynecol. 1995; 172: 946-954.
- Cox JT, Schiffman M, Solomon D & ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. Am J Obstet Gynecol. 2003; 188: 1406-1412.
- Ferris DG, Wright TC Jr, Litaker MS et al: Triage of woman with ASCUS and LSIL on Pap smears reports: Management by repeat Pap smears, HPV DNA testing or colposcopy? J Fam Pract. 1998; 46: 124-134.
- Globocan 2008-IARC 2010: [www.globocan.iarc.fr](http://www.globocan.iarc.fr) acceso agosto 2012.
- Guía Clínica Cáncer Cuello Uterino Minsal 2010: [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl)
- Kinney WK, Manos MM, Hurley LB et al. Where s the high-grade cervical neoplasia? The importance of the minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. Obstet Gynecol. 1998; 91: 973-976.
- Massad ST, Einstein M, Huh WK, Katki HA, Kinney WK et al. For the 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference Obstetric & Gynecology. April 2013; 121 (4).
- Moscicki AB, Shibuski S, Hills NK et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. Lancet. 2004; 364: 167-883.
- Muñoz N, Bosch FX, de San Jose S et al: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003; 348: 518-527.
- Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ et al: Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. Lancet. 1999, 354: 20-25.
- Reid R, Scalzi P. Genital warts and cervical cancer. An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol. 1985; 153: 611-618.
- Schiffman M & Rodríguez AC. Heterogeneity in CIN3 diagnosis. Lancet Oncol. 2008; 9: 404-406.
- Salomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A et al. The 2001 Bethesda System JAMA. 2002; 287: 2114-2119.
- Solomon D, Schiffman SH, Tarone R. Comparison of tree management strategies for patients with atypical squamous of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2001; 93: 293-299.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meiher CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary

- cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999; 189: 12-19.
- Wright TC Jr, Cox T, Massad S, Carlson J et al. 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia Am J Obstet Gynecol. 2003, 189: 295-304.
- Wright TC, Lorincz AT, Ferris DG et al. Reflex human papillomavirus DNA testing in women with abnormal Pap smears. Am J Obstet Gynecol. 1998; 178: 962-966.
- Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer 2002; 2: 342-350.

## Capítulo 5

# TAMIZAJE Y TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

CONSTANZA RALPH T., MILENA ZAMBONI T. Y PATRICIA GARCÍA C.

## GENERALIDADES

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) tienen diversa etiología en que la vía de transmisión sexual es epidemiológicamente significativa, aunque no exclusiva.

Son un problema que compromete a toda la población independiente del grupo etario, nivel socioeconómico o sexo. Se presenta tanto en países en desarrollo como desarrollados.

Están asociadas a una gran lista de complicaciones, dentro de las cuales destaca: las infecciones del tracto genital superior, infertilidad, cáncer cérvico uterino y la adquisición del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

El mayor riesgo de adquirir una infección de transmisión sexual es durante los primeros seis meses desde el inicio de la actividad sexual. Casi la mitad de estas ocurren entre los 15 y 24 años, siendo por lo tanto un problema mayor de salud para los jóvenes. En Chile, 25% de la población tiene entre 15 y 29 años (Instituto Nacional de Estadística 2009). El impacto actual de estas infecciones en este grupo etario puede deberse a cambios en el comportamiento sexual: disminución del inicio de la vida sexual, número creciente de parejas sexuales, uso infrecuente de preservativos o dificultades específicas de la edad para acceder a servicios de salud apropiados.

Según la Séptima Encuesta Nacional de la Juventud (2012), en Chile 71% de la población

joven señala haber tenido relaciones sexuales con penetración. En específico, entre los 15 y 19 años, 50% de la población ya ha iniciado la actividad sexual. Por otro lado, de los que no tienen aún actividad sexual con penetración, 70% refiere haber practicado algún acto sexual precoital.

En general, los hombres presentan mayor proporción de sujetos sexuales activos que las mujeres, aunque las diferencias han disminuido a lo largo de las últimas mediciones. En la encuesta realizada el 2009, el promedio de edad para la primera relación sexual era de 16,4 años para los hombres y 17,1 años para las mujeres. En la actualidad se ha visto un leve retraso en el inicio de la actividad sexual de los hombres y un leve adelanto en las mujeres.

Por otro lado, en cuanto a número de parejas sexuales, se ha visto que en promedio los jóvenes iniciados tienen en promedio 1,6 parejas sexuales en los últimos 12 meses. Al separar por sexo, se observa que la media de los hombres alcanza 1,8 parejas sexuales, siendo significativamente mayor a la registrada por las mujeres, que se sitúa en 1,3 parejas en el último año.

Respecto al uso de métodos de prevención de infecciones de transmisión sexual y embarazo, en general existe un bajo nivel de uso en la primera relación sexual. A medida que disminuye la edad, aumenta el nivel socioeconómico y el nivel de educación.

Destaca el preservativo como la forma más utilizada por la juventud (49%) y en segundo lugar el uso de anticonceptivos orales (38%). Para el caso de los hombres es el preservativo, en tanto para las mujeres son los anticonceptivos orales (ACO). Pero existen lamentables diferencias según el nivel socioeconómico, siendo el uso de anticonceptivos orales utilizados mayoritariamente en las jóvenes de nivel alto. El uso de dispositivo intrauterino e inyectables sigue siendo bajo, aunque se ha visto un incremento en relación a la encuesta realizada el 2009.

Para su diagnóstico y manejo existen algunos signos o síntomas involucrados: flujo genital, flujo uretral, lesiones ulcerosas o no ulcerosas y algia pélvica entre otras. Sin embargo, la mayoría de las veces son asintomáticas y por lo tanto el riesgo de contagio es aún mayor. Así, la pesquisa de este tipo de infecciones tiene gran importancia, aunque el problema está en que no todos los países cuentan con los recursos para realizar una pesquisa efectiva, incluso en la población de mayor riesgo.

Existen distintas guías a nivel mundial actualizadas en cuanto al estudio y manejo de estas infecciones. La más conocida es la del Centro de Control de Enfermedades (CDC), de Estados Unidos, cuya última actualización se realizó el 2010.

El objetivo de este capítulo es realizar una revisión actualizada de los tipos de infecciones de transmisión sexual más conocidas y sus métodos más eficientes de tamizaje, junto con las medidas de prevención y tratamiento recomendadas.

Para el adecuado diagnóstico es muy importante realizar una buena anamnesis e identificar los factores de riesgos asociados. Se debe tomar en consideración el número de parejas sexuales, inicio de actividad sexual, uso o no de preservativo y antecedente de infecciones de transmisión sexual o antecedente de haber sido tratada por alguna úlcera genital.

Los factores de riesgo más destacados son:

- Adolescentes (grupo etario entre 15-24 años)
- Raza afroamericana

- Múltiples parejas sexuales
- Historia de infección de transmisión sexual previa
- Consumo de drogas ilícitas

En paciente con sospecha de infecciones de transmisión sexual siempre debe estudiarse la presencia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

El intervalo de tiempo para pesquisa de infecciones de transmisión sexual dependerá de los factores de riesgos asociados y del cambio en las conductas sexuales de las pacientes.

Pacientes con antecedente de haber sido tratadas para infecciones de transmisión sexual se recomienda chequeo postratamiento a los 3-4 meses para evaluar posibilidad de reinfección. No olvidar siempre realizar tamizaje a la pareja si se pesquisa una infección de transmisión sexual.

En este capítulo clasificaremos las infecciones de transmisión sexual según la clínica en dos grandes grupos: las que se manifiestan con úlceras y las que se manifiestan con flujo vaginal.

## ÚLCERAS GENITALES

De las infecciones que se presentan con úlceras genitales las más comunes son las causadas por el virus herpes simple. Sin embargo, no todas las úlceras genitales son de origen infeccioso. Por eso es de gran importancia la pesquisa activa de una infección de transmisión sexual y poder descartarla a tiempo.

En relación a las infecciones de transmisión sexual que se presentan con úlceras, existen dos grupos: úlceras dolorosas y úlceras no dolorosas.

### Úlceras genitales dolorosas

De las úlceras dolorosas los agentes más frecuentes son dos: el herpes genital y el chancroide.

**Herpes genital.** Es la principal causa de úlceras genitales. Existen dos tipos: virus herpes simple 1 (VHS-1) y virus herpes simple 2 (VHS-2). Ambos son virus de DNA doble hebra, de la familia

herpesviridae. Sin embargo, el tipo VHS-2 se asocia con una mayor habitualidad a las lesiones genitales. En la Figura 5-1 se muestra el aspecto característico de las lesiones herpéticas, en su etapa ampollar.

**Figura 5-1.** Úlcera herpética



Existe 83% de homología entre los genomas de ambos tipos de herpes, aunque se pueden distinguir de manera serológica.

A largo plazo se presentan como una infección crónica con reactivación clínica o subclínica, dependiendo del estado inmunológico de la paciente.

Las pacientes con VHS 2 tienen tres veces más riesgo de adquirir VIH. Esto se debe a la disrupción que se produce en la mucosa causada por las úlceras y por la activación de los CD4 en el sitio afectado en las reactivaciones.

Existen distintas formas de confirmar el diagnóstico luego de la sospecha clínica. Se puede tomar un cultivo de la lesión, en específico del exudado de superficie. Esta técnica presenta una alta especificidad, pero es de baja sensibilidad, en especial en lesiones recurrentes.

Otra alternativa para el diagnóstico es la reacción de polimerasa en cadena (PCR), la cual tiene mejor sensibilidad (1,4-5 veces mejor que el cultivo); sin embargo, no ha sido aprobada por la FDA para lesiones genitales. Cultivo y PCR negativo no descartan la enfermedad.

Por último, está la alternativa del estudio serológico de IgG e IgM, el que se hace positivo semanas después de la infección con una sensibilidad que puede llegar al 90% y una especificidad cercana al 96%. Por lo tanto, puede haber cultivo positivo con serología negativa durante la primoinfección. No obstante, su utilidad es baja y se reserva más bien para conocer el estado inmunitario de los pacientes (IgG).

La severidad de los síntomas es mayor en la primoinfección que en una infección inicial no primaria. Esto se refiere a que las pacientes que han estado en contacto con VHS1 y se contagian de VHS2, tienen una primoinfección menos sintomática en comparación con aquellas que nunca han estado en contacto con el virus.

La infección primaria se presenta con un período de incubación de una semana. Se caracteriza por la presencia de vesículas que evolucionan en múltiples úlceras variables en tamaño, con lecho limpio y muy dolorosas. En la primoinfección el dolor puede estar presente entre 7 y 10 días, y pueden pasar hasta 3 semanas hasta que desaparezca la lesión.

Las lesiones por virus herpes pueden ser recurrentes. Las recurrencias son menos sintomáticas que la primoinfección, se caracterizan por presentar entre 1 a 3 lesiones muy dolorosas. Unos dos tercios de las pacientes pueden presentar síntomas prodromicos. En estos casos los cultivos pueden resultar positivos con serología concordante. La recurrencia es menos común para VHS-1 que para VHS-2.

El VHS-2 en promedio tiene cuatro recurrencia al año, pero 20% puede presentar más de 10 recurrencias en el primer año.

El tratamiento debe incluir una terapia antiviral y analgésicos. Siempre es importante la educación en relación a los factores de riesgo

de las infecciones de transmisión sexual y a las precauciones en el contexto de la alta recurrencia.

En relación al tratamiento, los estudios randomizados controlados con placebo han demostrado que la terapia con antivirales acorta el período sintomático, disminuye la excreción viral y previene la aparición de nuevas lesiones. Por otro lado, previene las complicaciones como retención urinaria y meningitis aséptica. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que el tratamiento antiviral no erradica la infección latente y no cambia la frecuencia y severidad de las recurrencias una vez que la terapia ha sido suspendida.

El tratamiento recomendado en 2010 por el Centro de Control de Enfermedades, de Estados Unidos, es distinto dependiendo si se trata del primer episodio o de una recurrencia.

Para el caso de ser el primer episodio, las alternativas son:

1. Aciclovir 400 mg cada 8 horas por 7 días
2. Aciclovir 200 mg 5 veces al día por 7 días
3. Valaciclovir 1 g cada 12 horas por 7 días

Para el caso de las recurrencias se recomienda:

1. Aciclovir 400 mg cada 8 horas por 5 días
2. Aciclovir 800 mg cada 12 horas por 5 días
3. Valaciclovir 500 mg cada 12 horas por 3 días
4. Valaciclovir 1 g al día por 5 días

Se ha visto que la terapia supresora disminuye la frecuencia de recurrencias en 70-80% en pacientes con 6 o más episodios al año. Para estos casos se recomienda el uso de Aciclovir 400 mg cada 12 horas por 6 meses o Valaciclovir 500 mg al día por 6 meses. El tratamiento con Valaciclovir disminuiría la tasa de transmisión.

**Chancroide.** Otro microorganismo que puede causar úlceras dolorosas es el *Haemophilus ducreyi*, el cual es un cocobacilo gram (-) que presenta un período de incubación de 3 a 10 días.

El cuadro clínico se caracteriza por una úlcera genital dolorosa única o múltiple, bien circunscrita,

de bordes irregulares, indurada, con base cubierta por material gris amarillento. Se singulariza por la presencia de un linfonodo supurativo.

El diagnóstico requiere el descarte de patologías más comunes asociadas a úlcera genital como sífilis y herpes. Sin embargo, la confirmación diagnóstica se realiza con la toma de exudado de superficie de la úlcera y realizando tinción de Gram, porque corresponde a una bacteria gram negativa intra y extracelular.

Para el tratamiento del chancroide, el Centro de Control de Enfermedades, de Estados Unidos, recomienda distintas alternativas de manejo:

1. Azitromicina 1 g por una vez
2. Ceftriaxona 250 mg im por una vez
3. Ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas por 3 días

Tratar siempre a la pareja sexual, teniendo en consideración que en menos de 10 días, desde que hubo contacto con la lesión, podría aparecer la úlcera.

## Úlceras genitales no dolorosas

De las úlceras no dolorosas los agentes más habituales son: sífilis, linfogranuloma venéreo y granuloma inguinal.

### Sífilis

Infección crónica de notificación obligatoria causada por una espiroqueta (*Figura 5-2*), *Treponema pallidum*, que se puede presentar en distintos estadios:

- Temprana: primaria o secundaria
- Latente: precoz o tardía

Existe una alta coinfección en pacientes con VIH positivo.

Las vías de contagio puede ser transplacentaria durante el embarazo o por transmisión sexual. La vía de contagio por transfusión es rara, ya que la espiroqueta tiene una vida media corta en las condiciones de los bancos de sangre, a pesar de lo cual se siguen realizando test de tamizaje obligatorio en los bancos de sangre.

**Figura 5-2.** Úlcera sifilítica

En Chile, la tasa de sífilis ha disminuido. En 1980, la tasa era de 73,6 por 100.000 habitantes y el 2010 fue de 19,7 por 100.000 habitantes.

El grupo más afectado está entre los 20 y 29 años. Sin embargo, la tasa en el grupo entre 15 y 19 años, pese a ocupar el séptimo lugar en la curva de distribución por grupo etario, tiene gran importancia, dado que los jóvenes tienen relaciones sexuales más tempranas.

En general, la tasa es mayor en las mujeres que en los hombres, aunque se cree que esto es porque existen más instancias de pesquisas en programas; por ejemplo, durante el embarazo. Hoy la recomendación es realizar la pesquisa al inicio de la gestación, a las 28 semanas, a las 32 semanas y al momento del parto.

Entre 2001 y 2010 la tasa de sífilis en mujeres embarazadas entre 15 y 49 años pasó de 2,1 por 100.000 mujeres a 7,0 el 2010. Esto probablemente por la mejora en el sistema de pesquisa.

Según datos del Minsal, el 2010 la tasa de hombres fue superior a la de las mujeres y quizás se deba al aumento de casos en hombres que tiene sexo con hombres. Otro grupo de alto riesgo son las mujeres que trabajan en el comercio sexual y las portadoras de otra infección de transmisión sexual.

La sífilis primaria se caracteriza por un lapso de incubación de 10 a 90 días (21 días). Se presenta la mayoría de las veces como una úlcera

única, indolora, firme, con un lecho eritematoso limpio y bordes solevantados. Se puede asociar con una adenopatía satélite, móvil e indolora. Las lesiones se resuelven de modo espontáneo entre 3 a 6 semanas aproximadas.

El diagnóstico se realiza por raspado superficial del chancre o punción aspirativa de la adenopatía satélite. Por medio de microscopía de campo oscuro se puede observar la bacteria. También se visualiza por medio de marcación de anticuerpos monoclonales con fluoresceína.

Los test treponémicos (MHA-TP o FTA-ABS) debieran salir reactivos en este período de la infección, aunque los test no treponémicos (VDRL o RPR) pueden ser no reactivos. Por esto ante una infección primaria por clínica compatible siempre es recomendable solicitar pruebas treponémicas.

La recomendación actual respecto del tamizaje de la sífilis está en discusión. Algunos sugieren realizar al inicio los test treponémicos (MHA-TP o FTA-ABS) y luego test no treponémicos (RPR o VDRL) para conocer los títulos y poder hacer el control del tratamiento.

Si se efectúa primero un test no treponémico y resulta positivo, siempre es necesaria la confirmación con un test treponémico, porque los primeros presentan falsos positivos (embarazo, infecciones virales o bacterianas, uso de drogas endovenosa, endocarditis, LES).

El tratamiento se realiza con penicilina G benztatina 2,4 millones por una vez. El seguimiento serológico debe realizarse con pruebas no treponémicas: 1, 3, 6 y 12 meses después de realizado el tratamiento. Se espera que su valor disminuya 4 veces o 2 diluciones en cada control.

La sífilis secundaria se presenta entre 6 semanas y 6 meses desde que se adquiere la infección. Se caracteriza por lesiones en piel y mucosas. Lo característico es el prurito palmoplantar asociado a la roséola sifilítica, las sifilides y los condilomas planos. El cuadro se presenta con compromiso del estado general, fiebre, mialgias, artralgias y adenopatías generalizadas. Se resuelve en forma espontánea entre 3 y 12 semanas. El tratamiento

es con Penicilina G Benzatina 2.4 millones intramuscular por una vez.

Otra forma de presentación es la sífilis latente, la que a su vez se clasifica en latente precoz o latente tardía. Sífilis latente se llama a pacientes que han generado anticuerpos contra *Treponema pallidum*, pero no tienen ningún síntoma de infección. Si es precoz o tardía dependerá si presenta la enfermedad hace más o menos de un año.

El tratamiento siempre es con penicilina benzatina intramuscular. Una dosis si es latente precoz y tres dosis si es latente tardía.

Se considera sífilis latente en caso de: si al año previo a la evaluación presentó seroconversión documentada de cuatro veces o mayor en test no treponémicos, síntomas inequívocos de sífilis primaria o secundaria, o pareja sexual con sífilis primaria, secundaria o latente precoz certificada.

## LINFOGRANULOMA VENÉREO

El linfogranuloma venéreo es una infección crónica (prolongada) del sistema linfático causada por distintos serotipos de la bacteria *Chlamydia trachomatis*, vía transmisión sexual.

El agente etiológico es *Chlamydia trachomatis* serovar L1, L2 o L3. El período de incubación es entre 3 días y 2 semanas. Luego del contagio aparece una ampolla indolora, que se convierte en una úlcera, la cual se cura tan rápido que puede pasar inadvertida.

Es más común en hombre que en mujeres y su principal factor de riesgo es ser VIH (+).

El diagnóstico tiene tres etapas:

1. Vesículas o pápulas pequeñas
2. Linfoadenopatía inguinal o femoral
3. Síndrome anogenitorrectal

En términos clínicos se caracteriza por la presencia de una úlcera única de base eritematosa, bordes limpios, no indurada.

Las lesiones pueden invadir tejidos adyacentes y provocar la salida de pus o sangre. Es frecuente verla asociada a la presencia de fistulas, abscesos y estenosis.

Para el diagnóstico se debe tomar una muestra del exudado de superficie para estudio de cultivo e inmunofluorescencia.

Por lo general cuando la úlcera ha desaparecido se puede identificar la presencia de un linfonodo inguinal o femoral.

El tratamiento recomendado por el Centro de Control de Enfermedades, de EE. UU., sugiere:

1. Doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 21 días
2. Eritromicina 500 mg cada 6 horas por 21 días

Se debe examinar siempre a las parejas sexuales que hayan estado con la paciente 60 días previo a la infección.

## GRANULOMA INGUINAL

Enfermedad también conocida como Donovanosis, causada por la bacteria *Klebsiella granulomatis* (gram negativo intracelular). Se encuentra por lo común en las áreas tropicales y subtropicales del mundo, como el sudeste de India, Guyana y Nueva Guinea.

Se contrae vía transmisión sexual. Es más habitual en el sexo masculino, entre los 20 y los 40 años.

Tiene un período de incubación largo, hasta meses.

Clínicamente se presenta como úlceras múltiples de apariencia sucia, indolora, vascularizada con sangrado fácil. Sin linfoadenopatías. Las úlceras se localizan cercanas a la región anal. La piel de la zona circundante se desgasta y aparecen nódulos solevantados, por lo general indoloros, pero que sangran con facilidad. Las etapas iniciales son difíciles de diferenciar del chancroide.

La confirmación diagnóstica es difícil, porque el exudado de superficie es complicado de cultivar. Se puede realizar una tinción de Giemsa: donde se aprecia el bacilo encapsulado (cuerpo de Donovan).

El tratamiento se debe realizar con doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 21 días o hasta que

todas las lesiones remitan. Otra alternativa puede ser eritromicina 500 mg cada 6 horas.

Recordar siempre tratar los contactos sexuales 60 días previos a la aparición de las úlceras.

#### Flujo vaginal patológico

Las tres enfermedades asociadas con más frecuencia con descarga vaginal son:

1. Vaginosis bacteriana
2. Tricomoniasis
3. Candidiasis

Sin embargo, no hablaremos de la vaginosis bacteriana ni candidiasis, ya que no corresponden a infecciones de transmisión sexual.

### Tricomona vaginalis

Infección causada por un protozoo flagelado. Su período de incubación va entre los 3 días y las 4 semanas. El cuadro clínico se caracteriza por una historia de disuria, dispareunia, prurito vulvar o ardor vulvar asociado con leucorrea, amarillo verdosa de mal olor. Al examen físico se pueden observar petequias vaginales (“cuello de fresa”). Hasta 50% de la mujeres pueden ser asintomáticas, pese a presentar la infección.

El diagnóstico es básicamente clínico, aunque se puede confirmar midiendo el pH vaginal que debiera ser mayor a 4,5 o estudiando el flujo en microscopía al fresco. Esto permite evaluar la motilidad y el flagelo de la trichomonía. Pero su sensibilidad es solo de 60-70%. El cultivo tiene alta sensibilidad y especificidad. Sin embargo, hoy existen test de amplificación génica (PCR) con mejor sensibilidad y especificidad que los métodos mencionados con anterioridad.

La mayor especificidad y sensibilidad está dada por el cultivo.

El tratamiento se debe realizar con antibióticos vía oral. De preferencia metronidazol 2 g vía oral por una vez o tinidazol 2 g vía oral por una vez. Una alternativa a esta terapia sería metronidazol de 500 mg cada 12 horas vía oral por 7 días. Ante la sospecha o confirmación diagnóstica, siempre se debe tratar a la pareja

## OTROS

### *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*

Se caracterizan por ser asintomáticos, porque rara vez se asocian a flujo genital o molestias vulvares.

*Chlamydia trachomatis* es una bacteria gram negativa, parásito intracelular estricto que pertenece al grupo de la familia chlamydiaceae. Se han descrito 19 serotipos, y los D, E, F, G, H, I, J y K son los responsables de las infecciones urogenitales.

En cuanto a su patogénesis, *Chlamydia spp.* presenta un ciclo bifásico en su reproducción: una primera fase intracelular en la que se encuentra en su estado no infectante o cuerpos reticulares, y una segunda fase extracelular en la que predominan las formas infectantes o cuerpos elementales. Las células hospederas más afectadas son las del epitelio columnar superficial del cuello uterino y de la uretra masculina. La inmunidad natural que protege ante una nueva exposición es limitada. Es por esto que las reinfecciones son habituales.

La infección por *C. trachomatis* es la infección bacteriana de transmisión sexual más común en mujeres jóvenes. Dentro de los factores de riesgo conocidos se encuentran:

- Menor a 25 años
- Múltiples parejas sexuales
- Estado civil soltera
- Nueva(s) pareja(s) sexual(es)
- No uso o mal uso de método de barrera
- Antecedente o presencia actual de otras infecciones de transmisión sexual (ITS)
- Ectropión
- Bajo nivel socioeconómico y educacional

En Estados Unidos, la infección por *C. trachomatis* corresponde a la infección de transmisión sexual más frecuente, con una prevalencia de 4,2% en mujeres entre 18 y 25 años, y una incidencia de 4 millones de casos al año. En Chile, pese a que no se practique en forma de rutina el tamizaje, existe cada vez más conciencia de la importancia de su búsqueda activa.

La infección por *C. trachomatis* puede manifestarse clínicamente o ser asintomática. Esta última, es la forma más usual de presentación. Dentro de las manifestaciones clínicas se encuentran la cervicitis, el síndrome disuria-piuria secundario a uretritis, la perihepatitis y el proceso inflamatorio pélvico (PIP). Además, en los recién nacidos puede producir conjuntivitis y neumonía por transmisión vertical. Algunas importantes secuelas pueden resultar de esta infección. Las complicaciones más serias incluyen proceso inflamatorio pélvico, algia pélvica crónica, embarazo ectópico e infertilidad. Ciertas mujeres que tienen infección cervical no complicada, ya tienen un cuadro subclínico que compromete el tracto genital superior al momento del diagnóstico, conocido como "PIP silente". Hasta 10% de las pacientes que no recibe tratamiento puede desarrollar un proceso inflamatorio pélvico sintomático.

Existen distintos métodos para el diagnóstico de este microorganismo. Los métodos tradicionales son el examen citológico para observación de inclusiones citoplasmáticas, con una sensibilidad de entre 10% y 30%, el aislamiento de *Chlamydia trachomatis* en cultivo celular con buena sensibilidad (70-80%), pero muy laborioso, y la detección de antígenos por enzimo-inmunoanálisis o inmunofluorescencia que si bien tendrían una sensibilidad aceptable, siempre requieren confirmación.

En la actualidad, existen nuevos métodos diagnósticos como las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN), cuya sensibilidad y especificidad son 91 y 100%, en forma respectiva. Debido a su elevada precisión, facilidad en el manejo de muestras para tamizaje de hombres y mujeres, las TAAN han reemplazado ampliamente al gold standard histórico, el cultivo y son en la actualidad el método de estudio recomendado por el Centro de Control de Enfermedades, de Estados Unidos. La TAAN más utilizada en nuestro país es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Esta técnica puede ser aplicada en muestras de fácil obtención de vagina, endocérvix u orina.

Como la mayoría de las pacientes son asintomáticas, el diagnóstico precoz es difícil; sin embargo, es de gran importancia porque el tratamiento permite prevenir las secuelas a largo plazo y la diseminación a las parejas sexuales. El tratamiento recomendado es con azitromicina 1 g vía oral o doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 7 días.

*Neisseria gonorrhoeae* (gonococo) es un diplococo Gram negativo, oxidasa positivo, que causa la gonorrea, enfermedad de transmisión sexual que se presenta solo en los humanos. Corresponde a una infección de notificación obligatoria.

Existen 60 millones de casos aproximados reportados al año (WHO, 2001). Este microorganismo presenta múltiples factores de virulencia, con alta capacidad de evadir la respuesta inmune del ser humano. En las mujeres invade principalmente el cérvix uterino de manera asintomática (no induce respuesta inflamatoria), con ascenso silente a la pelvis favorecido durante el período menstrual.

En Chile, la tasa de gonorrea ha descendido de 113,4 por 100.000 habitantes en 1981 a 7,5 por 100.000 habitantes el 2010. Se desconoce si esto es debido al descenso real de la enfermedad o a una probable subnotificación de los casos. El mayor número de casos reportados en Chile se concentra entre los 20 y 29 años.

Esta bacteria se caracteriza por ser de difícil cultivo, siendo muy exigente a nivel nutricional y a la vez muy sensible a sustancias que se encuentran en los medios de cultivo corrientes.

Su tamizaje se recomienda en esencia a los menores de 25 años con inicio de actividad sexual o mayores de 25 años con factores de riesgo.

Para su pesquisa, suelen utilizarse medios no selectivos enriquecidos con factores de crecimiento o selectivos, logrado con una mezcla de antibióticos, como el cultivo de Thayer-Martin.

Otras alternativas de diagnóstico son la visualización directa al microscopio, de gran utilidad para la uretritis gonocócica en el hombre. Se logra identificar los diplococos gram negativos intra y extracelulares. En el hombre, este test tiene una sensibilidad de 95% y especificidad de 95,1%, mientras que en las mujeres, la muestra

endocervical solo llega a una sensibilidad de 50-70% con alta especificidad, cercana al 90%. Y por último los test de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN), que hoy son el método de elección, por su alta sensibilidad y especificidad.

El Centro de Control de Enfermedades, de Estados Unidos, recomienda distintas alternativas de tratamiento (mismas a las indicadas para Chlamydia), siendo la más usada ceftriaxona 250 mg intramuscular.

## VIH

Corresponde a una infección de notificación obligatoria.

El virus se encarga de destruir de modo progresivo los linfocitos T CD4, los que son cruciales para la función normal del sistema inmune de los humanos.

El cuadro clínico se caracteriza por un síndrome febril sin foco, con temperatura que pasa los 39°C, artralgia, mialgia, linfadenopatías, cefalea y úlceras orales en algunos casos.

Representa una pandemia que ha afectado a todo el mundo (59 millones aproximados de personas afectadas de los casos reportados). Existe un porcentaje importante de casos en que los pacientes desconocen tener o ser portadores de la infección.

Su forma de contagio es por medio de fluidos:

- Transmisión sexual
- Uso de drogas endovenosas
- Transfusiones sanguíneas
- Transmisión vertical durante el parto

El principal factor de riesgo es ser portador de otra infección de transmisión sexual y por eso siempre que se diagnostique una, se debe solicitar estudio de VIH.

Gracias al uso de la terapia antirretroviral la mortalidad por VIH ha disminuido de manera significativa. De hecho en algunos centros es considerada más bien una enfermedad crónica.

En Chile, de acuerdo a los datos del Minsal 2012, existe una tasa global de 0,2%. Los primeros

casos de sida fueron diagnosticados y notificados hace 30 años. Desde esa fecha hasta diciembre de 2008, los casos reportados al sistema de vigilancia alcanzaron 9.193 casos de sida y 10.767 casos de infecciones por VIH.

Las tasas van desde 30,9 a 102,8 por 100.000 en los quinquenios analizados entre 1987 y 2006. Entre los 10 y 19 años la tasa de notificación ha aumentado. Esto último en lo principal porque 70% de los adolescentes está inscrito en consultorios y a su vez existe mayor pesquisa de VIH, dada la alta tasa de embarazo adolescente.

El mayor número de casos notificados por VIH/sida se concentra entre los 20 y 24 años.

El CDC recomienda al menos un estudio de VIH en pacientes entre 13-64 años en cualquier control de salud.

El Minsal 2009 recomienda estudio en:

- Donantes de sangre y órganos
- Embarazadas
- Víctimas de violencia sexual
- Personas en riesgo de adquirir una ITS y que asisten a consulta de salud sexual
- Consultantes con sintomatología sugerente de ITS
- Personas en control de salud sexual (comercio sexual)
- Iniciativa propia
- Pacientes en diálisis
- Pacientes en los que el médico o profesional de la salud indique el examen por signos sugerentes de la infección por VIH
- Personal de salud que se haya expuesto a accidentes corto punzantes de riesgo para la transmisión del VIH
- Personas en control por TBC

Algunos métodos diagnósticos son los siguientes:

- Test ELISA / Western Blot
- Test rápidos
- Test de cuarta generación que detecta anticuerpos y antígeno p24

**Tratamiento.** El tratamiento de pacientes con VIH positivo dependerá de la etapa de la

enfermedad en la que se encuentren y si están o no embarazadas.

- Pacientes no embarazadas, solo portadores en general no requieren tratamiento
- Paciente embarazadas, dependiendo de la carga viral requieren tratamiento para evitar el traspaso de la infección al recién nacido
- Pacientes en etapa sida requieren tratamiento con drogas múltiples

## Hepatitis B

Infección causada por un virus hepatotrópico, cuyo único huésped es el hombre. El período de incubación va de las 6 semanas a los 6 meses.

Existen múltiples factores de riesgo, dentro de los que destacan: actividad sexual no protegida con persona infectada, múltiples parejas sexuales, historia de otra infección de transmisión sexual y uso ilegal de drogas endovenosas.

Sus síntomas son escasos. De hecho pueden no presentarse, es por esto que algunos pueden ser portadores de la infección sin saberlo. Cuando están presentes suelen no ser específicos: cansancio, pérdida de apetito, fiebre, ictericia, mialgia, artralgia, dolor abdominal o náuseas-vómitos.

Los grupos de mayor riesgo son:

- Personal de salud
- Personas con hemofilia
- Personas que se realizan hemodiálisis
- Personas con enfermedades crónicas
- Personas con VIH
- Personas trabajadoras sexuales
- Hombres que tienen sexo con hombres

La progresión de la enfermedad es más rápida en el sexo masculino.

Se puede transmitir por contacto sexual, transfusión, uso de drogas endovenosas y perinatal.

El riesgo de que la infección se transforme en una enfermedad crónica es inversamente proporcional a la edad de adquisición. Es así como el 90% aproximado de los niños infectados (lactantes principalmente) quedan con enfermedad crónica comparado con 2-6% de las personas adultas infectadas. Personas con infección crónica por virus hepatitis B tienen entre 15% y 25% de riesgo de morir por carcinoma hepatocelular o cirrosis hepática.

En Chile, la prevalencia es baja, menos de 2%. La seroprevalencia en el embarazo es de 0,2%, similar a la presentada en donantes de sangre. Sin embargo, estos valores pueden llegar a más de 5% en pacientes VIH positivo u hombres que tienen sexo con hombres.

Para el estudio de la infección se requiere de pruebas serológicas: antígeno de superficie (HBsAg), IgM anti-HBc e Ig M e Ig G anti core (Tabla 5-1).

El estudio positivo para virus hepatitis B requiere de un estudio para virus hepatitis C.

**Recomendaciones de tamizaje.** Según el Minsal: solo para pacientes con factores de riesgo de infección de transmisión sexual.

Según el CDC y las guías canadienses recomiendan la pesquisa en pacientes con factores de riesgo, pero también en pacientes embarazadas,

**Tabla 5-1.** Interpretación pruebas serológicas para hepatitis B

HBsAg	Anti HBc total	IgM anti-HBc	Interpretación
-	-	-	Nunca infectado
+	-	-	Infección aguda / vacunado
+	+	+	Infección aguda
+	+	-	Infección crónica

dado que su pesquisa precoz reduce el riesgo de transmisión en 98%. En caso de antígeno de superficie negativo, se recomienda la vacunación en este grupo de pacientes.

## HPV

El virus papiloma humano es altamente específico, cuyo mecanismo de transmisión es la vía sexual. Existen más de cien tipos. Los serotipos 6 y 11 se asocian con verrugas y lesiones intraepiteliales de bajo grado (Figura 5-3). No obstante, los serotipos 16, 18 y 33 se asocian con lesiones intraepiteliales de alto grado y cáncer cérvico uterino.

La prevalencia en Chile es de 29%, cuya mayor concentración se da en la población de mujeres jóvenes.

Habrá otro capítulo dedicado en específico al virus papiloma humano, pesquisa y tratamiento.

## Lecturas recomendadas

Huneeus A, Pumarino MG, Schilling A, Robledo P, Bofil

M. Prevalencia de Chlamydia trachomatis y Neisseria gonorrhoeae en adolescentes chilenas. Rev Méd Chile. 2009; 137: 1569-1574.

Martínez A. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de transmisión sexual (ITS). Rev Chil Infect. 2009.

Newburn EC, Anschuetz GL, Eberhart MG et al. Adolescent sexually transmitted infections and risk for subsequent HIV. Am J Public Health. 2013; 103: 1874.

**Figura 5-3. Condilomas genitales**



Normas de manejo y tratamiento de infecciones de transmisión sexual (ITS). Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. 2008.

Séptima Encuesta Nacional de la Juventud 2012. [http://www.injuv.gob.cl/portal/wp-content/files\\_mf/septimaencuestanacionaljuventud2.pdf](http://www.injuv.gob.cl/portal/wp-content/files_mf/septimaencuestanacionaljuventud2.pdf) 28.4.2015

Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. 2010. <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/std-treatment-2010-rr5912.pdf> 28.4.2015

Wiesenfeld HC et al. Subclinical Pelvic Inflammatory Disease and Infertility. Obstet Gynecol. 2012 Jun 6.

## Capítulo 6

# MÉTODOS DE PLANIFICACIÓN FAMILIAR

CONSTANZA RALPH T., CAROLINA PASTENE S. Y JORGE NEIRA M.

Los métodos de planificación familiar son aquellos que tienen por fin evitar el embarazo o espaciar la llegada de un nuevo hijo.

Se clasifican en:

- **Métodos reversibles o contraceptivos:**
  - Barreras anticonceptivas
  - Hormonales
  - LARC (*Long Acting Reversible Contraceptives*)
  - Implantes subcutáneos y dispositivos intrauterinos (DIU)
- **Métodos irreversibles o esterilización:**
  - Masculina
  - Femenina

Existen también los métodos naturales de planificación familiar, que más que un método anticonceptivo, es una forma de vivir la sexualidad en pareja, por lo que lo mencionaremos de modo breve al final de este capítulo.

### Índice de Pearl

Mide la falla del método contraceptivo. Los valores se obtienen según el uso perfecto, que representa las fallas del método propiamente tal y el uso típico que incluye los errores por uso incorrecto del método (Tabla 6-1).

El cálculo del índice de Pearl (IP) está basado en el número de embarazo no planificados por cada 100 mujeres sexualmente activas en un año (100 mujeres-año). Es decir, el número de

embarazos que sucederían en un grupo de 100 mujeres utilizando el método durante un año.

$$\text{Fórmula: } IP = \frac{\text{Nº relativo de embarazos} \times 12 \times 100}{\text{Nº de meses de exposición}}$$

### MÉTODOS DE BARRERA

Son los métodos más antiguos, usados en la historia de la humanidad, y han tenido en la actualidad una renovada demanda en relación al control de las infecciones de transmisión sexual (ITS). Previenen el contacto del semen y la piel del pene con la vagina, ano o boca de la pareja. Se clasifican en métodos de barreras mecánicas y químicas, los que por lo general se utilizan de forma complementaria.

#### Barreras mecánicas

**Condón masculino.** Son contenedores de goma, látex o poliuretano, que en el extremo cerrado tiene forma de tetilla, de tamaño variable en largo y ancho, con un valor promedio en Chile de: 17 cm de largo y 3,5 cm de diámetro. El grosor del látex es 0,3-0,8 mm. En Estados Unidos también se utilizan los condones de intestino de cordero: *natural skin*, los que no tendrían el mismo grado de protección que los de materiales sintéticos. Se manufacteran condones con diferentes texturas, con o sin lubricación, colores, sabores y espermícidias.

**Tabla 6-1.** Eficacia de los métodos anticonceptivos

Método contraceptivo	Uso correcto y consistente	Uso típico
Sin método	85	85
Implantes de levonogestrel	0,05	0,05
Vasectomía	0,1	0,2
Inyectables combinados	0,1	3
Inyectable progestágeno	0,3	3
Esterilización femenina	0,5	0,5
DIU TCu 380	0,6	0,8
Oral de progestágeno (lactancia)	0,5	1
Método de la amenorrea de lactancia (6 meses)	0,5	2
Orales combinados	0,1	6-8
Oral de progestágeno (sin lactancia)	0,5	1
Condón masculino	2	15
Coito interrumpido	4	19
Diafragma con espermicida	6	16
Abstinencia periódica	1-9	25
Condón femenino	5	21
Espermicida	18	29

Tasa de embarazo por 100 mujeres en los primeros 12 meses de uso.

0-1 Muy efectivo; 2-9 Efectivo; 10-30 Menos efectivo.

- **Mecanismo de acción:** su función es cubrir el pene erecto para evitar que el semen tenga contacto con el tracto genital femenino de la pareja.
- **Modo de empleo:** el condón se debe utilizar en cada coito. Los condones de látex deben ser almacenados en un lugar fresco y seco, evitar exponerlos a altas temperaturas y humedad. Antes del coito, se debe evaluar la fecha de expiración del producto y si está vencido, no se debe emplear. En general, los condones con

espermicida duran 2 años y los sin duran 5 años desde la fecha de elaboración. Hay que abrir el envoltorio sin elementos punzantes que puedan dañar el condón. Una vez que el pene está erecto y con el prepucio retraído, si no está circuncidado, se posiciona el condón en la punta de este, asegurándose de dejar el vértice del condón libre de aire y colapsado para que recolecte el semen, se desenrolla de manera completa hasta la base del pene. Posterior a la eyaculación hay que

retirar el pene de la vagina antes de que se termine la erección, fijándolo al cuerpo del pene a fin de evitar que se desprenda y se derrame el semen en la vagina. Nunca se debe reutilizar un condón.

- **Eficacia:** índice de Pearl es entre 3 y 15 embarazos por 100 años mujer. La mayoría de las veces se debe al uso inconsistente de este, o su deslizamiento, rotura, en especial cuando se utiliza vaselina como lubricante, lo que debilita el látex. La tasa de rotura es de 1 a 8 por 100 coitos, lo que puede ser complejo cuando se trata de evitar alguna enfermedad de transmisión sexual. Una forma de disminuir este riesgo es con el uso de doble condón.
- **Efectos colaterales:** de tipo local por alergia al lubricante o al látex.
- **Contraindicaciones:** las personas con alergia al látex deben ocupar condones de poliuretano.
- **Infecciones de transmisión sexual:** reduce en 50% las enfermedades de transmisión sexual y la enfermedad inflamatoria pelviana (EIP). Esto incluye las infecciones causadas por *Chlamydia trachomatis*, *Neissera gonorrhoeae*, *trichomonas*, *hepes simplex*, *cytomegalovirus* y HIV, y es válido para todos los métodos de barrera mecánica, pero solo el condón previene la transmisión por HIV.

**Diafragma.** Es un anillo metálico flexible forrado en una goma gruesa que se prolonga en forma de una hemiesfera, para cubrir el cuello uterino. En Chile, existen modelos de 5 diámetros distintos los que van del 65 mm, aumentando su diámetro cada 5 mm hasta el de 85 mm.

- **Modo de empleo:** antes del coito, se debe insertar el diafragma del diámetro adecuado, lubricado con espermicida. Con posterioridad hay que arquear el anillo hasta que se topen en el centro sus ramas, dejando la concavidad de la hemiesfera hacia arriba. Una vez en la cavidad vaginal, colocar una rama del anillo en el fórnix posterior de la vagina, y

el arco anterior en el receso retropúbico. Se debe chequear que el cérvix quede cubierto por la membrana del diafragma. Se retira después de 6 horas post eyaculación y antes de 24 horas de inserción, y su aseo es con agua y jabón, y luego se deja seco para su reutilización.

- **Mecanismo de acción:** evita que el fluido seminal se ponga en contacto con el cuello uterino. No previene contra las infecciones de transmisión sexual, por lo que la pareja debería utilizar condón.
- **Eficacia:** varía entre 2% y 23% embarazos por 100 años mujer, con un IP promedio 12%.
- **Efectos colaterales:** reacción alérgica a la goma o al lubricante. Se ha asociado con un aumento de las infecciones urinarias, en particular cuando no se utiliza el tamaño adecuado.
- **Contraindicaciones:** en casos de inserción difícil por prolapsio genital, desgarro vaginal o rectocele.

**Condón femenino.** Es una funda de poliuretano de 18 cm de longitud, de forma tubular, con anillos flexibles en ambos extremos, de los cuales uno está cerrado (anillo interno), prelubricado con silicona.

- **Mecanismo de acción:** similar al condón masculino.
- **Modo de empleo:** el anillo interno se aplica siguiendo los pasos de la inserción del diafragma, dejando un arco del anillo interno en el fórnix posterior, y el anillo externo en relación a la zona vulvoperineal. El pene debe entrar dentro de este contenedor, se puede utilizar lubricantes en base líquida. Despues de la eyaculación se enrolla el anillo externo para evitar que el contenido no escorra y con una tracción suave se retira de la vagina. Luego se lava, seca y lubrica; se puede reutilizar hasta 8 veces. Se debe remover antes de 8 horas de inserción, si es que no se ha utilizado.

- **Eficacia:** presenta un IP de 4-21 embarazos por 100 años mujer.
- **Efectos colaterales:** no tiene.
- **Contraindicaciones:** no tiene.
- **Infecciones de transmisión sexual:** es una efectiva barrera contra las infecciones de transmisión sexual, en especial citomegalovirus y HIV.

## Barreras químicas

- **Mecanismo de acción:** los espermicidas son sustancias activas de superficie que dañan las membranas de los espermatozoides. Los agentes que en la actualidad se usan son: nonoxynol-9, octoxynol-9, benzalkonium chloride y menfegol en concentraciones entre 2% y 12%.
- **Modo de empleo:** se coloca el agente profundamente en la vagina, unos 45 a 60 minutos previos al coito.
- **Eficacia:** amplia variación, entre 1 a 25 embarazos por 100 años mujer.
- **Efectos colaterales:** irritación local según idiosincrasia.
- **Contraindicaciones:** no tiene.
- **Infecciones de transmisión sexual:** no provee protección adicional respecto a las barreras mecánicas.

## ANTICONCEPCIÓN HORMONAL

La anticoncepción hormonal o sistémica es el método más efectivo y globalmente más usado para evitar el embarazo. Utiliza derivados de las principales hormonas ováricas, vale decir, estrógenos y progesterona. De todos modos el efecto anticonceptivo se alcanza con progestágenos solos. El componente estrogénico se introduce para evitar síntomas de hipoestrogenismo, aumentar la eficacia anticonceptiva y regular el patrón de sangrado.

Desde que se introdujeron en 1960, se han bajado las dosis de los esteroides, con el fin de reducir los efectos colaterales y complicaciones asociadas, además de desarrollar nuevas maneras

de administración, como son la vía transdérmica e intradérmica, vaginal y en dispositivos intrauterinos. Existe en la actualidad una amplia variedad de preparados hormonales que se clasifican según los principios activos, las combinaciones de estrógenos y progestágenos a lo largo del ciclo y las vías de administración.

## Esteroides

Las hormonas sexuales empleadas en la anticoncepción se han desarrollado como los esteroides sintéticos, con el fin de mejorar su biodisponibilidad según las diversas vías de administración. Los esteroides sexuales derivan del metabolismo del colesterol, en tres familias de principios activos: progestágenos (21 átomos de carbono), andrógenos (19 átomos de carbono) y los estrógenos (18 átomos de carbono), cada grupo con sus efectos agonistas y antagonistas sobre los distintos receptores hormonales que se distribuyen en un sinnúmero de órganos blancos.

La industria farmacéutica está en permanente búsqueda de productos que se acerquen a un producto más fisiológico, con un modo de acción preciso y con menos efectos adversos. En estas cuatro décadas el aporte de la ciencia ha sido dispar entre el desarrollo de los esteroides para la anticoncepción. El componente estrogénico predominante es el etinilestradiol (EE), que ha sido la molécula indiscutida, luego de relevar al mestranol, y hasta ahora con una excelente biodisponibilidad 38-48%; además, presenta alta afinidad por los receptores de estrógenos y con una potencia 1,7 veces mayor que el mestranol. Las novedades apuntan hacia la disminución progresiva de su dosis entre los preparados orales (dosis bajas: 30 µg, muy bajas de 20 µg y ultrabajas de 15 µg) para disminuir el riesgo del tromboembolismo venoso, en desmedro de un buen control del ciclo. El estradiol, que es químicamente similar al 17 beta estradiol endógeno, por su baja biodisponibilidad vía oral, no se incorporó al arsenal terapéutico hasta ahora que se le agregó un éster de valerato, mejorando

el perfil farmacocinético, permaneciendo estable durante las 24 horas post administración a diferencia del etinilestradiol.

Las dosis equivalentes en cuanto a su efecto biológico son estradiol 2 mg, que equivale a 4-20 µg de etinilestradiol, dependiendo del órgano blanco. Y el estradiol tendría menos efecto sobre el perfil lipídico como en el metabolismo en general, con menor síntesis de SHBG, de angiotensinógeno y en los marcadores de la hemostasia.

En cuanto a los progestágenos el desarrollo ha sido mayor, con una gran variedad de productos que buscan no solo un buen control del ciclo, sino que además tengan efectos antiandrogenómicos, o menor impacto en el humor de las usuarias. Las progestinas se clasifican según su estructura y el momento de introducción en el mercado. Los dos grandes grupos son los pregnanos o derivados de la progesterona (cuentan con 21 átomos de carbonos) y los derivados de la nortestosterona (con 19 átomos de carbono), que incluye a los estranos y gonanos.

## Progestina

Las progestinas las podemos dividir en:

### 1. Derivadas de testosterona y se clasifican según generaciones en:

- **Primera generación.** Alrededor de 1960, aparecieron la noretindrona y noretisterona. Se utilizaron asociados a 50 o más µg de etinilestradiol, presentando un aumento significativo del riesgo de trombosis venosa, sobre todo en mujeres sobre 35 años, fumadoras y con factores de riesgo cardiovascular.
- **Segunda generación.** Hacia 1970, aparecieron el norgestrel, acetato de noretisterona, etilestrenol y levonogestrel. Se les sacó el carbono 19, lo que le cambió su efecto androgénico por un potente efecto progestagénico.

De esta manera surgieron las familias de los estranos y los gonanos, que se combinaron con 20 a 30 µg de etinilestradiol (microdosis).

Lamentablemente las propiedades androgénicas no fueron por completo eliminados y ese fue el esfuerzo por encontrar una nueva generación.

- **Tercera generación.** Aparecieron cerca de 1980, y aquí se encuentran los siguientes: desogestrel, gestodeno, etonogesterrel, norgestimato y norelgestromin. En la práctica no tienen efecto androgénico dentro de los progestágenos derivados de testosterona. Tienen efecto antagonista sobre el metabolismo lipídico y de los carbohidratos. Se combinan con 15-20-30 µg de etinilestradiol.
- Los derivados de 17 OH-progesterona y derivados de espironolactona son los mal llamados de “**cuarta generación**”.

### 2. Derivadas de 17 OH progesterona y corresponden en específico al acetato de clormadinona, acetato de ciproterona y acetato de medroxiprogesterona. Los dos primeros presentan un excelente efecto antiandrogénico. En relación al acetato de clormadinona, los estudios señalan un importante efecto sobre el síndrome premenstrual, debido al aumento de la pregnenolona cerebral que actuaría como un estabilizador del ánimo, evolucionando las pacientes con menos ansiedad, antojos, irritabilidad y cambios de humor.

### 3. Derivadas de espironolactona y corresponden a la drospirenona. Esta es un análogo de la espironolactona, con gran afinidad por los receptores mineralocorticoides. Tiene un efecto antiminerolocorticoide y además una moderada actividad antiandrogénica. Se combina con 20 y 30 µg de etinilestradiol. Además, tiene buena respuesta en síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual.

Finalmente apareció dienogest, una progestina semisintética no etinilada relacionada con el grupo derivado de la testosterona, pero con actividad antiandrogénica y una potente actividad

antiproliferativa, con una biodisponibilidad > 90% vía oral. Se puede usar en combinación con estrógenos 30 µg de etinilestradiol o valerato de estradiol en dosis de 2-3 mg, respectivamente. Tiene moderada afinidad con los receptores de progesterona.

Dada en forma aislada tiene gran utilidad para el tratamiento de la endometriosis (aprobado por la Unión Europea-London New Drugs Group APC/DTC Briefing 2010).

No tiene efectos androgénicos y muy pocos efectos en relación a los trastornos metabólicos y del perfil lipídico.

Acetato de nomegestrol (NOMAC) es una molécula que se utilizaba principalmente para regular los ciclos, es una progestina derivada de la 17 OH progesterona. Se incorpora a los anticonceptivos, ya que con dosis de 2,5 mg es capaz de inhibir la ovulación y la maduración folicular, y tendría un patrón de sangrado favorable en combinación con el estradiol.

#### **Mecanismo de acción:**

1. Primario: anovulatorio, inhibe la secreción de GNRH a nivel hipotalámico y de las gonadotropinas FSH y LH a nivel hipofisiario. De este modo se suprime el reclutamiento de los folículos preantrales por la FSH y como segundo mecanismo se inhibe el *peak* de LH, con lo cual no se produce la ruptura del folículo maduro.
2. Secundarios: tanto en los esquemas combinados como de progestágenos puros predomina el efecto progestagénico, cuyo estímulo toma importancia sobre todo en las preparaciones combinadas que pueden tener escape ovulatorio (ee 15-20), este efecto se produce principalmente en:
  - a. Migración espermática: por la producción del moco tipo progestativo que es impenetrable para los espermios
  - b. Atrofia endometrial: debido a las glándulas endometriales atrofiadas y exhaustas
  - c. Motilidad tubaria: retarda el peristaltismo y secreción del fluido tubario

**Eficacia.** Tal como señalamos con anterioridad la tasa de éxito para los anticonceptivos hormonales combinados es de 0,1 embarazo por 100 años mujer en las parejas motivadas. La eficacia se puede ver afectada por varios motivos, pero uno de los principales es el uso de otros fármacos que estimulan el metabolismo hepático por inducción de las enzimas del citocromo P450. Una lista a considerar es: carbamazepina, nevirapina, oxcabazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina, topiramato, vigabatrin y hierba de San Juan. Es importante destacar los efectos de los anticonceptivo con etinilestradiol sobre los niveles plasmáticos de lamotrigina, ya que baja los niveles de lamotrigina circulante en alrededor de 50%, por lo que una usuaria de esta droga para el manejo de su epilepsia puede presentar crisis convulsivas de nuevo, si no se ajustan las dosis con su neurólogo tratante.

**Clasificación.** Según las combinaciones, vía de administración y dosis:

- Vía de administración y dosis: las formulaciones de los anticonceptivos orales combinados (ACO) se presentan en esquemas 21 + 7 o 24 + 4, es decir, tabletas activas seguidas de un período de descanso o de placebos. Ambos esquemas tienen igual efecto inhibitorio sobre la ovulación. Sin embargo, las presentaciones de 24 + 4 presentan más riesgos de ovulación, en caso de olvido de una pastilla, por lo general contiene menor dosis de estrógenos, con menos riesgos cardiovasculares, pero mayor frecuencia de goteo intermenstrual o spotting.

La combinación de estrógenos puede ser dosis monofásica (misma dosis todos los días), bifásica (estrógeno en 2 dosis diferentes) o trifásicas (estrógenos en 3 dosis diferentes). La dosis de estrógeno puede ir de dosis altas 75 a 50 µg o dosis bajas 35, 30, 20, 15 µg cuando se trata de etinil estradiol.

En general, lo más usado es etinil estradiol. Algunas formulaciones más recientes vienen con valerato de estradiol, estrógeno natural.

**Tabla 6-2.** Anticonceptivos inyectables

	Estrógeno	Progestágeno	Nombre comercial
Combinado mensual	5 mg Cipionato de E2 5 mg Valerianato de E2	25 mg AMP 50 mg Noretisterona	Novaferm Mesigyna
Progestágenos puros		104 mg AMP cada 3 meses 150 mg AMP cada 3 meses	Sayana Depoprodasone

En cuanto a la progestina, existen distintas alternativas: derivadas de testosterona, drosipirenona, ciproterona y clormadinona. Nuevas formulaciones han salido con la presencia de dienogest, progestina derivada de la testosterona, pero con un potente efecto antiandrogénico.

Se pueden administrar en forma cíclica cada 4 semanas, cílico extendido (12 semanas sin placebo y luego descanso) y por último, régimen extendido continuo, sin descanso. Este último régimen es el preferido por las atletas, las pacientes con endometriosis o personas que trabajan en sistema de turnos. Menstruaciones mensuales, periódicas o amenorrea será opción de cada usuaria y su pareja. El retorno de la ovulación y la posibilidad de embarazo no se retrasa al discontinuar el uso de los anticonceptivos orales combinados continuo.

### Progestágenos puros

Su mecanismo de acción es suprimir el *peak* de LH y aumentar la viscosidad del moco cervical.

Su uso estaría indicado durante la lactancia y cuando los estrógenos estén contraindicados. Los más utilizados son desogestrel y linestrenol. Cada envase contiene 28 comprimidos recubiertos, los que se administran en forma continua.

Las desventajas reportadas son los trastornos del flujo rojo y mayor incidencia de quistes foliculares, ya que no suprimen los niveles naturales de estrógenos. Tienen un IP seguro con el uso correcto, presentan menos efectos secundarios

y no hay retraso en recuperar la fertilidad una vez suspendidos (Tabla 6-2).

### Depoprodasone

Contiene 150 mg de acetato de medroxiprogesterona de depósito, se administra de modo intramuscular. Aprobado su uso en Estados Unidos desde 1992. Se coloca cada 3 meses y sus niveles se mantienen por 14 semanas.

Es de fácil uso y seguro. Su efectividad es similar a la esterilización quirúrgica, DIU e implante. Está libre de estrógenos, lo cual permite que sea un método seguro para la lactancia. Su uso es discreto y esto posibilita mantener la privacidad de su indicación. Lamentablemente se ha visto asociado a mayor cefalea, ganancia de peso (2 kilos por año, en especial en usuarias que están con sobrepeso al inicio del tratamiento). Se cree que podría aumentar el riesgo de diabetes mellitus 2.

Dado el hipoestrogenismo que genera, su empleo ha evidenciado un impacto sobre la masa ósea de la usuaria, dependiendo de la edad de esta. En pacientes adolescentes, habría una ganancia insuficiente de masa ósea, por lo que no se recomienda su uso por más de dos años consecutivos. Sin embargo, es importante recalcar que esta pérdida de masa ósea es reversible y se recupera con la suspensión del método en mujeres adultas.

En cuanto a fertilidad, a diferencia de los anticonceptivos orales combinados, hay una latencia de 12 meses aproximados en revertir luego su efecto sobre la ovulación desde la suspensión del inyectable (Tabla 6-3).

**Tabla 6-3.** Otras vías de administración

	Estrógenos / 24 h	Progestágenos / 24 h
Anillos vaginales durante 3 semanas	15 µg EE	120 µg etonogestrel
Parches transdérmicos semanal por 3 veces	20 µg EE	150 µg norelgestromina
DIU medicados		LNG 24 µg /24 h

### Anillos vaginales

Se caracterizan por tener buena penetración hormonal por la mucosa vaginal, que está ricamente vascularizado.

Se salta la absorción gastrointestinal y el primer paso hepático. No existe fluctuación en los niveles hormonales una vez instalado el anillo.

Existen anillos con formulaciones asociadas a estrógenos y a progestinas solas. La presentación combinada libera de manera diaria 120 µg de etonogestrel y 15 µg de etinilestradiol.

Tiene un grosor de 4 mm y 54 mm de diámetro.

Los niveles de etinilestradiol alcanzan su *peak* el día 2-3 y el de etonogestrel el día 7, manteniéndose estables hasta por 35 días.

Se utiliza por 3 semanas alternando con una semana de descanso.

Produce niveles circulante de progesterona y estrógenos que son el 40% y 30%, respectivamente, comparados con los anticonceptivos orales combinados. Sin embargo, los niveles son suficientes para inhibir la ovulación.

El hecho de presentar menores niveles hormonales hace que tenga menos efectos adversos.

Dada la baja dosis esteroideal, no aumenta LDL ni HDL, pero sí los triglicéridos.

La primera causa descrita de descontinuación es el desconfort vaginal:

- 15% de mujeres y 30% de parejas refieren sentirlo durante la actividad sexual
- 2% riesgo de expulsión
- No se recomienda retirarlo durante la actividad sexual. Pero si se remueve de forma voluntaria, el tiempo máximo que

puede estar afuera sin afectar su eficacia anticonceptiva es de 3 horas.

La presentación del anillo anticonceptivo de progesterona está indicado para el período de lactancia. Contiene progesterona 2.074 g (libera un promedio de 10 mg de progesterona al día, durante 3 meses. Debe colocarse un anillo a contar del día 30 al 90 del postparto, debiendo ser reemplazado a intervalos de  $90 \pm 10$  días.

### Parches transdérmicos

Son parches de 20 cm<sup>2</sup>. Contienen 750 µg de etinilestradiol y 6 mg norelgestromina (primer metabolito activo de norgestimato). Cada día libera 20 µg de etinilestradiol, más 150 µg de norelgestromina.

- **Lugares de aplicación:** abdomen inferior, brazo, espalda, glúteos, lejos de la región mamaria.
- **Modo de aplicación:** presionar 10 segundos luego de aplicarlo en una de las zonas antes mencionadas, con la piel seca y limpia, sin humectantes. Se debe usar un parche por semana, por tres semanas y luego descansar siete días.

Al retirar un parche se debe aplicar el mismo día un nuevo parche, pero en otro sitio para evitar la irritación de la zona.

Si se despega se puede volver a pegar dentro de las primeras 24 horas. Si ha pasado más tiempo, se recomienda usar un método complementario por una semana.

En pacientes de más de 90 kilos se recomienda emplear otro método anticonceptivo, ya que tienen mala absorción y la eficacia del método es menor.

Esta vía de administración es de alta eficacia en pacientes con trastorno mal absorbivos. Mantienen niveles estables de hormonas. No existen fluctuaciones diarias.

- **Efectos negativos:** 20% se asocia a reacción alérgica en el sitio de uso y un porcentaje menor puede presentar goteo intermenstrual y sensibilidad mamaria los primeros dos meses de uso.

## ANTICONCEPTIVOS REVERSIBLES DE LARGA DURACIÓN (LARC: Long-Acting Reversible Contraception)

### Implantes (Tabla 6-4)

El primero en el mercado fue norplant (levonogestrel). Aprobado su uso en 1983 en Finlandia y en 1990 en Estados Unidos, se retiró del mercado por su baja eficacia anticonceptiva según los niveles de progestina en la población general versus la de los estudios.

Los implantes tienen un sistema de liberación continua de progestina sintética. Sin alteración del metabolismo de los lípidos, carbohidratos, tiroides ni glándula suprarrenal.

En la actualidad está disponible implanon, que contiene 68 mg de etonogestrel. Mide 4 cm de largo por 2 cm de diámetro y se coloca en la subdermis del brazo. Su efecto dura 3 años. Luego de 8 horas de instalado alcanza niveles anticonceptivos.

**Tabla 6-4. Implantes subcutáneos**

	Estrógeno	Progestágeno	Nombre comercial
Progestágenos puros		Levonorgestrel 150-216 mg Etonogestrel 68 mg	Norplant Implanon

Destaca por estar dentro del grupo con mejor índice de Pearl. Por lo demás, dado su formato, no existe riesgo de olvido o que se dañe. Su efecto es reversible de modo muy rápido una vez removido.

Dado que no contiene etinilestradiol, se puede emplear en mujeres que tienen contraindicado el uso de estrógenos y en el postparto inmediato (lactancia). Se ha visto en algunos casos que podría incluso tener un rol en disminuir el dolor causado por la endometriosis.

Los problemas más frecuentes reportados corresponden al sangrado intermenstrual, principalmente durante el primer año de uso. Esta es la razón por la que las pacientes desean descontinuar el método.

Su aplicación y retiro debe ser realizada por alguien entrenado. Es palpable bajo la piel, por lo que pasa inadvertido, convirtiéndose en un método discreto para la usuaria. Y al igual que los anticonceptivos orales combinados, inyecciones, anillo y parches anticonceptivos, no protege contra las infecciones de transmisión sexual.

### Dispositivo intrauterino

En la era moderna los dispositivos intraterinos (DIU) tienen forma de T, son de plástico con sulfato de bario (para hacerlos visibles al estudio radiológico), se insertan en la cavidad endometrial y en un extremo van los testigos o guías de monofilamento que quedan en el canal cervical, haciendo eminencia en la vagina, los que sirven para retirarlo y evidenciar su presencia. En este capítulo nos referiremos al dispositivo intrauterino tipo T de cobre-380A y a los medicados con levonorgestrel.

**Clasificación.** Ver Tabla 6-5.

DIU con cobre (TCu-380 A). Este dispositivo intrauterino contiene 68,7 mg de cobre en cada brazo transverso y 176 mg de cable de cobre enrollado en el vástago vertical, lo que da una superficie total de cobre de 380 mm<sup>2</sup>. La T mide 36 mm en su eje vertical y 32 mm en el horizontal. Tiene una duración de 10 años postinserción. Debe ser introducido por personal entrenado y en términos ideales durante los primeros días de la menstruación.

**Mecanismo de acción.** Los estudios destinados a definir el modo de acción del dispositivo intrauterino son escasos, y con esa evidencia se concluye que el mecanismo es principalmente una reacción inflamatoria inespecífica endometrial, de tipo cuerpo extraño, producto de la liberación de iones de cobre y sales que tienen impacto bioquímico y morfológico en el endometrio, además de afectar el moco cervical, el fluido endometrial y fluido tubario. No se detectan aumentos en el cobre sérico. Esta reacción inflamatoria endometrial produce impacto en todo el tracto genital femenino a través de la vía luminal y afecta a la migración espermática, el transporte ovular, la fertilización y la implantación del embrión cuando llega a producirse la fecundación.

## Dispositivo medicado:

- **Mirena.** Dispositivo que contiene 52 mg de levonorgestrel, con liberación de 0,02 mg/día.

Esto permite que tenga una utilidad de 5 años (incluso se ha descrito una efectividad de hasta 7 años).

Mide 32 por 32 mm de largo y ancho.

Tiene dos mecanismos de acción principal (el 25% de los ciclos son anovulatorios):

1. Produce un espesamiento del moco cervical, disminuyendo la penetración y sobrevida de los espermios
2. Inhibe la implantación, ya que genera un endometrio decidualizado con atrofia glandular

Este efecto decidualizador del endometrio con atrofia de las glándulas lleva a que disminuya el flujo menstrual en 90% de las usuarias al año de inserción y también de la dismenorrea. La amenorrea se produce en 50% de los pacientes en ese mismo período y 70% de las pacientes presentan oligomenorrea.

Mirena es hoy una alternativa en el tratamiento del sangrado uterino anormal, con efectos comparable a la ablación endometrial. Los niveles séricos serían la mitad de los que producen los implantes del mismo fármaco, por lo cual el desarrollo folicular y la ovulación está bloqueada de forma parcial.

Sus mayores ventajas son su alta eficacia anticonceptiva, reducción del flujo menstrual y control de la dismenorrea primaria y secundaria, en el caso de pacientes con

**Tabla 6-5.** Clasificación de dispositivos intrauterinos

	Plástico		Lippes
	Metálicos	Cu Cu+Ag	T de Cu 200/220 Multiload NovaT T Cu 380A
Medicados	Hormonales	Progesterona Levonorgestrel	Progestasert LNG-20 Mirena Jaydess

diagnóstico de endometriosis. Se ha visto que incluso podría reducir el riesgo del cáncer endometrial.

Su mayor desventaja está relacionada con los costos del dispositivo y de la inserción, con las molestias de su instalación y con el desarrollo de goteo intermenstrual e hiperandrogenismo clínico y aumento de peso en algunas usuarias.

- **Jaydess.** Es un dispositivo intrauterino medicado que se diferencia del dispositivo Mirena porque mide 30 mm de largo, contiene menor dosis de levonogestrel (13,5 mg) y funciona durante un período de 3 años.

### Efectividad de los dispositivos intrauterinos

Índice de Pearl de 1 a 3 embarazos por 100 años mujer.

#### Complicaciones inmediatas:

- Dolor
- Sangrado
- Perforación uterina

#### Complicaciones tardías:

- **Sangrado.** Para los dispositivos intrauterinos con cobre esta es una causa de discontinuación entre 5% y 15% de las usuarias en el primer año de uso, y superando este período los niveles de ferritina bajan, sugiriendo una depleción de los depósitos de fierro. Se puede atenuar el sangrado asociando antiinflamatorios no esteroideos los primeros días de la menstruación. Los dispositivos intrauterinos medicados con hormona son la alternativa como se explicó antes.

- **Embarazo de alto riesgo:**

- Aborto espontáneo séptico. La tasa de aborto espontáneo séptico en una usuaria de dispositivo intrauterino y embarazo normotópico es de aproximado 50%. En caso de estar los testigos visibles es imperioso retirarlo sin trauma, ya que

eso disminuye la tasa de pérdida de 50% a 30% o incluso a la tasa habitual.

- Embarazo viable. En caso de continuar el embarazo, a pesar de la escasa estadística, la incidencia de prematuridad es de 2 a 4 veces mayor respecto al grupo en que se logra remover los dispositivos intrauterinos.

- **Expulsión.** El 5% aproximado de los pacientes con TCu-380 lo expulsan en el primer año de uso, similar a lo observado en población adulta, tanto nuligestas como multiparas. Tampoco hay evidencia que su inserción sea más difícil en la población adolescente o nuligera. Y la OMS lo indica en categoría 2 para nuliparas.

#### Controversias:

- **Infecciones.** Se dice que las usuarias de dispositivo intrauterino tienen mayor riesgo de desarrollar una enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), pero su riesgo observado está presente solo en los primeros 20 días postinserción y luego desciende. Además, se ha demostrado que el dispositivo intrauterino no es la causa de la inflamación pélvica, sino la contaminación bacteriana del cérvix.

- **Embarazo ectópico.** El estado actual de la evidencia es el siguiente:

- El uso actual del dispositivo intrauterino ofrece alguna protección contra el embarazo ectópico. El estudio multinacional de la Organización Mundial de la Salud concluye que las usuarias de dispositivo intrauterino tienen 50% menos probabilidad de tener un embarazo ectópico comparada con las que no tienen contracepción.
- El uso previo del dispositivo intrauterino no aumenta el riesgo de embarazo ectópico.
- Cuando una usuaria de dispositivo intrauterino se embaraza, el embarazo es más probable que sea ectópico.

**Contraindicaciones:**

- Embarazo
- Enfermedad pélvica inflamatoria actual
- Cervicitis purulenta, test de *Chlamydia* o gonorrea positiva
- Cáncer de mama para los dispositivos intrauterinos medicados
- Algunas malformaciones uterinas, incompatibles con la inserción del dispositivo intrauterino

## ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA

No existe contraindicación en su uso.

### Alternativas:

- Levonogestrel 1,5 mg por una vez o 0,75 mg cada 12 horas, hasta 120 horas postcoital
- Método Yuzpe 100 µg EE cada 12 horas por 2 veces
- Inserción del dispositivo intrauterino (ponerlo los primeros 7 días tiene 100% de eficacia)
- Acetato de ulipristal (modulador selectivo de los receptores de progesterona), 30 mg por una vez
- Meloxicam, 30 mg una vez al día por 5 días

## EFECTOS METABÓLICOS DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL Sistema de coagulación-anticoagulación y fibrinolisis

La sangre mantiene sus características físicas gracias a un delicado mecanismo en que se equilibran las moléculas con funciones diversas y antagónicas. El fin del sistema de coagulación es producir trombina, que transforma el fibrinógeno junto a las plaquetas en un coágulo de fibrina, considerando que el sistema arterial es diferente del venoso. El sistema venoso es de flujo lento, con un alto nivel de fibrinógeno y bajos niveles de plaquetas. La trombina se produce cuando la protrombina es activada por el factor Xa, V, fosfolípidos y calcio. El sistema de anticoagulación está determinado por la antitrombina III, que es

un inhibidor del factor IXa, Xa y XIa. Los otros anticoagulantes naturales son la proteína C y S (vitamina K dependientes), que inhiben la cascada de la coagulación a nivel del factor V y VIII. La fibrinolisis está determinada por la liberación endotelial del factor activador del plasminógeno, que transforma el plasminógeno en plasmina que se une al coágulo de fibrina lisándolo.

Así, las características hemostáticas de la sangre se mantienen por la presencia adecuada de los diferentes sistemas, equilibrio que se puede perder por la disminución o exceso de moléculas de los diversos sistemas, ya sea por razones hereditarias o adquiridas. La administración de estrógenos en altas dosis causa un incremento en los factores de la coagulación como el V, VIII, X y fibrinógeno, y las progestinas también los alteran en un grado que aún se debe determinar su significancia clínica. En los anticonceptivos combinados con 20 a 30 µg de etinilestradiol no hay diferencia de factores procoagulantes y fibrinolíticos. Todos estas variables, más la adecuada anamnesis, lo complejo del sistema de coagulación-anticoagulación y fibrinolisis, deben considerarse en la toma de decisiones clínicas y en los estudios epidemiológicos.

## Cardiovascular

- **Hipertensión arterial.** El mecanismo que está involucrado es el sistema renina-angiotensina-aldosterona, y una vez que se establece, los cambios demoran entre 3 y 6 meses en revertirse una vez suspendido el combinado hormonal.
- **Trombosis arterial.** El sistema arterial, a diferencia del venoso, es de flujo alto, con bajo fibrinógeno y plaquetas altas, importante antecedente para explicar su diferencia fisiopatológica con el sistema venoso. La asociación de la anticoncepción hormonal y la hipertensión arterial aumenta el riesgo de la trombosis arterial. Sin duda que los efectos predisponentes más importantes son el tabaco, la hipertensión arterial y la edad. Las combinaciones con menos de 50

$\mu\text{g}$  de etinilestradiol no aumentan el riesgo de infarto al miocardio o accidente vascular cerebral en mujeres sanas no fumadoras, independientes de la edad.

## Carbohidratos

Los esteroides ováricos aumentan la resistencia periférica de la insulina, lo que se produce tanto por los estrógenos como por las progestinas. El desorden del metabolismo de los carbohidratos puede ser afectado también por la acción de los estrógenos en el metabolismo lipídico, enzimas hepáticas y la elevación del cortisol libre. La intolerancia a la glucosa es dosis dependiente y con las combinaciones de baja dosis de etinilestradiol, tanto monofásicas como multifásicas, los cambios son mínimos y no tiene significancia clínica.

## Hígado

Es el órgano extragenital que más se exige con los esteroides. Los estrógenos producen importantes cambios anabólicos en el hepatocito, induciendo la síntesis de ADN, ARN, y múltiples enzimas de acción intra y extracelular. También se afecta el transporte activo de la bilis, al igual que algunas progestinas, por lo cual se puede ver síndrome colostásico de manera ocasional. Respecto a la colelitiasis, el estudio del Royal College of General Practitioners indica que la incidencia aumenta el primer año de uso, en apariencia por la aceleración del proceso patogénico en pacientes susceptibles, que implica una bilis más saturada de colesterol. Dos asociaciones médicas no encuentran evidencia de enfermedades hepáticas serias con el uso de la anticoncepción hormonal combinada.

## Metabolismo lipídico

Los estrógenos aumentan los triglicéridos, y las progestinas de tercera generación aumentan los niveles de HDL, pero no en rangos de significación estadística. Niveles sobre 250 mg/dL de triglicéridos obligan a un control cuidadoso y un prolífico seguimiento, y sobre 500 mg/dL está contraindicada en absoluto la anticoncepción hormonal.

## Efectos colaterales:

- Cefalea
- Aumento de peso
- Disminución de la libido
- Náuseas / vómitos
- Cloasma
- Atrofia endometrial
- Ectopía cervical

## Contraindicaciones absolutas:

- Embarazo
- Síndrome de hipercoagulabilidad
  - Deficiencia antitrombina III
  - Deficiencia proteína C
  - Deficiencia proteína S
  - Mutación factor V Leiden
  - Mutación gen de protrombina
  - Síndrome antifosfolipídico
- Antecedente de enfermedad tromboembólica
- Hipertensión arterial severa o sin control
- Cardiopatía coronaria isquémica
- Cardiopatía con reserva funcional disminuida
- Cáncer de mama
- Fumadora > 35 años
- Cirugía mayor
- Severa hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia
- Lupus eritematoso
- Macroadenoma hipofisiario
- Función hepática alterada o daño hepático agudo
- Diabetes complicada con daño vascular
- Migraña o cefalea con aura
- Antecedente de accidente cerebro vascular
- Inmovilidad (cirugía)
- Sangrado uterino anormal de causa no precisada

## Contraindicaciones relativas:

- Hipertensión arterial leve o moderada
- Antecedente de diabetes mellitus gestacional
- Cefalea migrañosa sin aura
- Epilepsia
- Miomatosis uterina

- Antecedente de ictericia/colestasia en un embarazo
- Várices
- Obesidad mórbida
- Anemia de células falciformes
- Prolapso glándula mitral
- Colelitiasis
- Microadenoma hipofisiario
- Vicios de refracción
- Edad mayor a 40 años

**Efectos benéficos.** Sobre el control de:

- Sangrado uterino anormal (discrasias-anovulación)
- Dismenorrea
- Acné e hirsutismo
- Endometriosis
- Terapia de sustitución hormonal (amenorreas hipotalámicas-ooforectomizadas)
- Menor frecuencia de cáncer ovárico
- Menor frecuencia de cáncer endometrial
- Quistes ováricos funcionales ( posible beneficio)
- Síndrome premenstrual ( posible beneficio)

## ESTERILIZACIÓN

Es un procedimiento destinado a suprimir la fertilidad en forma permanente y definitiva, interrumpiendo las vías naturales de desplazamiento de los espermios. Es el método de contracepción más usado en el mundo. En Estados Unidos, un tercio de las parejas en edad fértil está esterilizada y de ellas 90% corresponde a las mujeres.

### Masculina (vasectomía)

Es la oclusión de los conductos deferentes a nivel del conducto espermático, con el consiguiente bloqueo de la vía de salida de los espermatozoides en la eyaculación. No afecta la libido, la erección ni la fisiología de la eyaculación, además de ser una operación ambulatoria. La azooespermia se alcanza aproximadamente en 10 semanas.

- **Efectividad:** es de 0,1 embarazo por 100 años mujer.

- **Complicaciones inmediatas:** de tipo local como inflamación, hematoma, infección y granulomas. Ocurre un grave daño al testículo si se confunde el deferente con la arteria testicular, lo que es poco común en manos de un especialista.
- **Complicaciones tardías:** no significativas.
- **Reversibilidad:** amplio rango entre 30 a 50%.

### Femenina

Es la oclusión de las trompas de Falopio, lo que se consigue por vía quirúrgica. La técnica de abordaje es por vía abierta (laparotomía o mini-laparotomía), por laparoscopía o histeroscopia. En la vía abierta se usan las técnicas de Pomeroy, Irving y Uchida, y en la vía laparoscópica se puede usar la electrocirugía para destruir un segmento de la trompa ístmica o con la colocación de clips o anillos de silastic y por vía histeroscópica se introducen unos resortes de titanio (Essure) que generan un proceso fibrótico que obstruye el lumen de las trompas.

- **Complicaciones inmediatas:** derivadas de la anestesia, se encuentra una mortalidad de 1 a 2 por 100.000 procedimientos. Las otras complicaciones son de tipo hemorrágicas e infecciosas.
- **Complicaciones tardías:** alteraciones del ciclo, dependiendo de la técnica quirúrgica. Las técnicas con extenso daño del ligamento ancho, por el compromiso de la circulación ovárica o por daño directo de la gónada, se asocian a una mayor alteración de los ciclos. Esto no se observa en las técnicas que incluyen clips o anillos.
- **Efectividad:** menos de un embarazo por 100 años mujer.
- **Reversibilidad:** entre 40% y 80%, dependiendo de la técnica usada, y de estos embarazos el 10% es ectópico. La microcirugía para reanastomosis es más exitosa cuando la trompa excede los 4 cm de longitud remanente y si la técnica empleada no fue electrocirugía.

## MÉTODOS NATURALES DE PLANIFICACIÓN FAMILIAR

Los métodos naturales de planificación familiar (MNPF) son técnicas de autodiagnóstico de la fertilidad femenina que se basan en las características cíclicas de la fertilidad femenina que son el resultado del desarrollo folicular mensual que se refleja en el moco cervical y en la sensación vulvares que la mujer puede reconocer.

Hay cinco tipos de métodos de planificación natural: estos son el calendario, la temperatura corporal basal, monitoreo del moco cervical, método sintotérmico y amenorrea de lactancia.

Estos métodos se basan en la abstinencia sexual durante el período fértil femenino, si se desea espaciar los embarazos.

La correcta identificación del período fértil es la esencia de los métodos naturales de planificación familiar. El estradiol producido por el folículo maduro, estimula la producción del moco cervical acuoso filante que facilita el acceso de los espermatozoides al aparato genital femenino y los mantiene viables hasta por cinco días. Posterior a la ovulación, el cuerpo lúteo produce progesterona, la que cambia las características del moco cervical, haciéndolas adversas para la migración espermática.

**Calendario o ritmo.** Predice el período fértil según la fecha de la menstruación, considerando la consistencia de duración de la fase lútea de cada ciclo. El largo del ciclo anterior se utiliza para predecir el período fértil del ciclo actual. El período fértil se calcula, restando 18 días al ciclo más corto, este sería el primer día fértil, y el último día del período fértil se calcula restando 11 días al ciclo más largo que haya tenido en los últimos 6 a 12 meses. En promedio da un período fértil para este método entre los 8 y 12 días cada mes.

**Temperatura corporal basal.** Identifica la fase lútea del ciclo menstrual, con el incremento de la temperatura basal. Todos los otros días son considerados fértiles.

Se debe identificar un cambio de al menos 0,2°C de la temperatura basal medida en la mañana a la misma hora cada día, pasados tres días del alza se considera que el período fértil está finalizado. Este método no identifica el inicio del período fértil, por lo que si se desea utilizar para prevenir embarazo la actividad sexual se debe restringir a la fase lútea del ciclo, y en general se utiliza en combinación con otros métodos.

**Monitoreo del moco cervical.** Identifica el comienzo y fin del período fértil según los cambios de las características del moco cervical. Se deben reconocer los cambios cíclicos en cantidad y consistencia del moco cervical.

**Método sintotérmico.** Se basa en el monitoreo del moco cervical, el cálculo del calendario y la monitorización de la temperatura basal. En la actualidad hay máquinas que monitorizan los niveles hormonales y detectan los metabolitos del estradiol y hormona luteinizante en la orina y saliva para facilitar el reconocimiento del período fértil.

**Amenorrea de lactancia.** Durante los primeros seis meses de la lactancia está suprimida la ovulación.

La efectividad de estos métodos naturales de planificación familiar es un IP para uso perfecto de 1-5% y sube a 2-25% para uso típico.

Los métodos naturales de planificación familiar tienen el beneficio que las pacientes logran una mejor comprensión del proceso reproductivo, con lo que permite a las parejas motivadas vivir un estilo de sexualidad con un diálogo abierto sobre la actividad sexual y la reproducción. Como no utilizan fármacos, no tiene efectos adversos ni contraindicaciones.

Para utilizar seriamente estos métodos, el ideal es capacitarse en el reconocimiento de los cambios del moco cervical y la recolección de la información. Se recomienda una formación con una instructora en métodos naturales de planificación familiar, enfermera o matrona durante tres

ciclos menstruales, ya que hay ciertos fármacos o condiciones de salud que pueden alterar las características del moco cervical. Es de utilidad conocerlos, porque muchos pacientes motivados desean información sobre estas opciones.

### Lecturas recomendadas

- Baldzsti E et al. Acceptability of the long term contraceptive LNG releasing intrauterine system: a 3 year follow up study. *Contraception*. 2003; 67: 87.
- Center for Disease Control and Prevention, Nonoxynol-9 spermicide contraception use-United Sates, 1999, MMWR. 2002; 51: 389.
- Criterios de elegibilidad para el uso de anticonceptivos CDC 2010.
- Grimes DA. Intrauterine device and upper-genital-tract infection. *Lancet*. 2000; 356: 1013-1019.
- Mosher WD et al. Use of contraception and use of family planning services in the United Sates 1982-2002. Advance Data from Vital and Health Statistics. N° 350, December 10, 2004.
- Ortiz ME, Croxatto HB. The modo of action of IUDs, *Contraception*. 1989; 36: 355.
- Ortiz ME, Croxatto HB, Bardin CW. Mechanism of action of intrauterine devices. *Obstet Gynecol Surv*. 1996; 51 (Suppl): S42-S51.
- Rosenberg MJ et al. Barrier contraceptives and sexually transmitted diseases in women: a comparison of female-dependent methods and condoms, *Am J Pub Health*. 1992; 82: 669.
- Royal Collage of General Practitioners, Oral contraceptive study: Oral contraceptives, venous thrombosis, and varicose veins, *J Roy Coll Gen Pract*. 1978; 28: 393.
- WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception, Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet*. 1995; 346: 1575.
- Winner B, Peipert JF, Zhao Q, Buckel C, Madden T, Allsworth JE, Secura GM. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *NEJM*. 2012; 366: 1998-2007.

## Capítulo 7

# SEXUALIDAD HUMANA

JORGE NEIRA M. Y MAURICIO BESIO R.

Pocas cosas hay tan profundas en lo humano como aceptar de manera libre y responsable a una persona en el plano sexual. Esta condición de ser sexuado, dada, misteriosa, muy compleja, que nos acompaña toda la vida, que atraviesa nuestros tejidos: físico, psíquico y espiritual, y que tiene una plenitud o vacío inscrita en su sentido, a la cual estamos llamados a alcanzarla o desperdiciarla con nuestra voluntad.

Por lo diversa que es la forma de ejercer la sexualidad humana, nos parece necesario hacer primero una reflexión del orden antropológico y ético, sabiendo que son múltiples los ámbitos en que esta dimensión se podría abordar, y de este modo acceder a un mínimo de inteligibilidad que nos permita prepararnos de manera adecuada como agentes sanitarios para responder a una necesidad de ayuda clínica planteada por nuestras pacientes.

¿Qué esconde la sexualidad que el mismo placer sexual no es capaz de satisfacer? Ella nos esconde y nos revela el misterio del hombre, nos habla de su soledad y de su complemento, de su carencia y de su plenitud, de nuestra pertenencia al mundo animal, pero también de nuestra propia trascendencia.

El profesor de moral José Noriega dice: “La sexualidad promete mucho, pero cosecha poco”. Eso devela lo que al final del día el hombre contemporáneo recoge de la vivencia sexual, no es lo que anhelaba, el placer sexual no se corresponde

con las expectativas que la persona y la cultura proyectaban.

El objeto de nuestra reflexión es el acto sexual como máxima expresión de la sexualidad, sabiendo que para llegar a este plano hay un largo camino, muchas veces lleno de dificultades, incógnitas y desafíos. ¿Cuál es el concepto englobado en esta acción humana que pueda dejarnos satisfechos en cuanto a su verdadera naturaleza? Problema no menor para el lenguaje, empezaremos por acercarnos a lo que dicen las organizaciones del ámbito médico que nos cobijan.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) se refiere a este objeto como:

Salud sexual es un bienestar físico, emocional, mental y social relacionado con la sexualidad; no es meramente la ausencia de enfermedad, disfunción o debilidad. La salud sexual requiere de un acercamiento positivo y respetuoso hacia la sexualidad y las relaciones sexuales, así como la posibilidad de obtener placer y experiencias sexuales seguras, libres de coerción, discriminación y violencia. Para que la salud sexual se logre y se mantenga, los derechos sexuales de todas las personas deben ser respetados, protegidos y cumplidos (OMS, 2002, Archivo de Sexología).

En esta definición, que deriva de la definición general de salud de la OMS, se rescata el aspecto positivo de la salud sexual y no el mero

impedimento de lograr las fases de la respuesta orgánica, además de otorgarle la calidad de derecho humano.

Otra definición de la OMS dice:

Sexualidad es un aspecto central del ser humano presente a lo largo de su vida. Abarca el sexo, las identidades y los papeles de género, la orientación sexual, el erotismo, el placer, la intimidad y la reproducción. La sexualidad se vivencia y se expresa a través de pensamientos, fantasías, deseos y creencias, actitudes, valores, conductas prácticas, roles y relaciones interpersonales. La sexualidad puede incluir estas dimensiones, no obstante no todas ellas se vivencian o expresan siempre. La sexualidad está influida por la interacción de factores biológicos, psicológicos, sociales, económicos, políticos, culturales, éticos, legales, históricos y espirituales.

En esta idea queda claro que está abierto a un universo más complejo, pero faltan las prioridades de su sentido.

La Organización Panamericana de la Salud la define como sigue:

La experiencia del proceso permanente de consecución de bienestar físico, psicológico y sociocultural relacionado con la sexualidad. (Promoción de la Salud Sexual. Recomendaciones para la acción, 19 de mayo de 2000, Guatemala).

Acá destaca los tejidos de la persona que se ven involucrados, además de señalar un bien/mal que puede lograrse.

La Real Academia Española la define como:

Conjunto de condiciones anatómicas y fisiológicas que caracterizan a cada sexo.

Y la definición de Wikipedia:

La sexualidad humana representa el conjunto de comportamientos que conciernen la satisfacción de la necesidad y el deseo sexual. Al igual que otros

primates, los seres humanos utilizan la excitación sexual con fines reproductivos y, para el mantenimiento de vínculos sociales, pero le agregan el goce y el placer propio y el del otro. El sexo también desarrolla facetas profundas de la afectividad y la conciencia de la personalidad. En relación a esto, muchas culturas dan un sentido religioso o espiritual al acto sexual, así como ven en ello un método para mejorar (o perder) la salud.

Como instituciones sanitarias, ambas aportan un avance, pero insuficiente a la hora de realizar un enfrentamiento a una persona concreta que experimenta un impedimento en esta esfera. Un acertado acercamiento lo realiza el médico psiquiatra Armando Roa Rebolledo:

El placer sexual rompe el enclaustramiento corporal propio y se inclina hacia la fusión íntima con el cuerpo y el alma del otro, porque la palabra sexo apunta por definición a una bipolaridad, al milagro de dos seres de idéntica especie diferenciados a fondo entre sí, y destinados a buscarse para restablecer la unidad de la persona completa en cuanto representante total de la especie [...]. En el acto sexual dos personas diversas como lo son sus respectivos sexos se juntan en una unidad indiscernible, y en el momento de éxtasis orgásmico se evaden de sus respectivas identidades para asumir una nueva (Roa Rebolledo, 1988).

Sabiendo de las limitaciones del lenguaje para incluir todas las notas de un concepto, queremos entregar un concepto a trabajar:

Es una manera innata de presentarse a la existencia, que poseen algunos vivientes naturalmente divididos en dos versiones, carentes de la otra y complementarias entre sí. En el ser humano esta carencia y tendencia hacia el otro, además de la biológica se manifiesta con mayor intensidad en las dimensiones psicológicas y espirituales. Su plenitud se expresa en aquel acto sexual donde se logran completar estas tres dimensiones parcializadas. (H. Maturana, 2008).

Nos referiremos a esta definición como el ideal al cual acudiremos de forma permanente durante el desarrollo de esta reflexión. Destacan en este ideal tres aspectos: la bipolaridad como alteridad, o sea, el ser opuesto –y por lo tanto que se atrae–, la completud, y el éxtasis orgásmico. A este ideal es el que como personas y agentes sanitarios debemos aspirar, sabiendo que como tal, a veces no lo lograremos. Sin embargo, nos parece que debemos tenerlo presente, ya que como personas que somos lo merecemos. Ahora, este camino es complejo, misterioso, lleno de desafíos que reclaman comprensión fenomenológica, para lo cual lo abordaremos por varias vías como es la biológica, ética y médica.

## BIOLÓGICA

La base material de esta condición de ser sexuado, de esta alteridad que concluye en las dos versiones complementarias que describimos en el ideal conceptual, depende en la especie humana de una compleja red de interacciones, que revisaremos de modo somero, y que para fines pedagógicos, los dividiremos en tres niveles:

1. **Cromosomas:** está causado por el par 23 o sexual, siendo 46, XX para la mujer y 46, XY para el hombre.
2. **Determinación sexual:** proceso del desarrollo en el cual se diferencia la gónada indiferenciada, que se inicia en la tercera semana y depende de genes tempranos que codifican distintos factores de transcripción. La migración de las células germinales desde el polo caudal del saco vitelino a las crestas genitales se produce entre las semanas cuarta y sexta. En este momento la gónada es bipotencial, está compuesta por las mismas células germinales, epitelio indiferenciado (potencialidad de células de la granulosa/Sertoli), y mesénquima (potencial teca/células de Leydig). La determinación hacia el ovario depende de la ausencia del gen SRY (*Sex-determining region Y*), que permite la expresión del gen WNT4 (contracción de

*int/Wingless*), RSPO1 (*R-spondin, on chromosome 1*), FOXL2 (*Forkhead box protein L2*) y las  $\beta$ -cateninas, que empiezan la cadena de estímulos y frenaciones que concluyen en la formación del ovario. Cuando la determinación de la gónada bipotencial es hacia testículo, el gen SRY, que está presente en la rama corta del cromosoma Y, codifica el principal factor determinante testicular: SOX9 (*Sex Determining Region Y-Box 9*), que junto al FGF9 (*fibroblast growth factor 9*), desencadenan las vías metabólicas a la cual se suman los genes SF1 (*Steroidogenic factor 1*)/NR5A1 (*Nuclear receptor subfamily 5, group A, member 1*), DAX1 (*Dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia critical region on chromosome X, gene 1*), por nombrar los pasos iniciales que determinan la formación del testículo.

3. **Diferenciación sexual:** proceso en el cual la gónada produce la diferenciación al sexo fenotípico mediante los factores de transcripción y hormonas. En la etapa indiferenciada (6-8 semanas), tanto el embrión masculino como femenino tienen dos pares de conductos: los conductos mesonéfricos (de Wolff) y los conductos paramesonéfricos (de Müller). En caso del testículo las células de Sertoli producen el factor inhibidor de los conductos de Müller, y las células de Leydig producen testosterona que permite la diferenciación de los conductos de Wolff hacia genitales internos masculinos. A nivel de la piel la testosterona es transformada por la 5- $\alpha$ -reductasa tipo 2 en dehidrotestosterona que produce la diferenciación de los caracteres sexuales primarios en el varón.

En la formación de los genitales femeninos interviene de nuevo el gen WNT4, genes de la familia HOXA (*Homeobox cluster A*) y *Lim1* (*LIM-homedomain transcription factor 1*), entre otros, que junto a los estrógenos de origen materno y placentario, permiten que los conductos

paramesonéfricos se unan caudomedial y ventral respecto a los conductos mesonéfricos, para fusionarse con posterioridad y formar la cavidad uterina y la vagina superior. Además, los estrógenos al impregnar el tubérculo genital bipotencial (sexta semana) determinan la formación de la vagina inferior, himen, clítoris y estructuras pudendas mayores y menores.

Hemos traído a colación esta red de interrelaciones, positivas y negativas, genéticas y epigenéticas, donde cada paso es susceptible de excesos y defectos, y por tanto causa de desórdenes del desarrollo sexual. Este no es el lugar para desarrollarlas, pero sí para tomar conciencia de la complejidad en la formación material de los dos性 (para mayor información se refiere al lector al capítulo de anatomía y embriología del aparato genital femenino).

De esta manera ocurre la embriogénesis inicial de las dos versiones del ser sexuado, y ahora nos saltaremos a la adultez, para entender algunos aspectos dinámicos relacionados con la plataforma hormonal que la soporta.

De todos los transmisores que participan en la respuesta sexual, un lugar preponderante lo ocupa la testosterona, producida en lo fundamental por los testículos en el hombre (> 95%), y en la mujer por la conversión periférica (50%) y ovárica y suprarrenal en partes iguales. Aparte de influir en los caracteres sexuales secundarios masculinos, ejerce su papel en el impulso sexual en ambos性, por lo cual revisaremos su nivel sanguíneo a lo largo de la vida.

La testosterona total que circula en el plasma está unida a la proteína transportadora en 80% (SHBG), pero la biodisponible es la que circula unido a la albúmina (19%), y la fracción libre, 3% para el hombre y 1% para la mujer. Los valores para el hombre adulto son entre 8-38 nmol/L, y en la mujer de 0.7-3.0 nmol/L. Ahora, la curva a lo largo de la vida para el hombre se puede examinar en el trabajo de Mitchell (Mitchell et al, 2007), la testosterona total disminuye de forma lenta y la SHBG aumenta con una pendiente un poco mayor, por lo cual la testosterona biodisponible

disminuye a lo largo de la vida, todo esto con una gran dispersión.

Para la mujer, la curva de la testosterona en el ciclo menstrual muestra un ascenso en relación con el proceso ovulatorio, y en relación a la menopausia, la testosterona total y la fracción biodisponible no muestran cambios significativos hasta 8 años posterior a su establecimiento. El cambio más revelante ocurre debido a los estrógenos que participan en la respuesta sexual, con receptores en el cerebro, genitales, mamas y tejido graso, y cuya acción cubre todos los ámbitos que favorecen la unión sexual y el proceso reproductivo. Durante el ciclo fértil su nivel oscila entre 40 a 400 pg/mL (*peak* de estrógenos que precede en 14-24 horas al *peak* de LH), y que después de la menopausia cae a 10-20 pg/mL, el cual procede de conversión periférica, restando así una plataforma material importante para la respuesta sexual, pero que no imposibilita en lo absoluto acceder al ideal, el cual dependerá ahora de las otras dimensiones involucradas.

Entrando ahora al área de la respuesta sexual humana, esta fue descrita por Masters & Johnson, y revisaremos un extracto de la respuesta femenina:

### Fase de deseo o del impulso sexual

Es la sensación física de estar con su pareja. Este impulso está mediado por una sinergia de hormonas y neurotransmisores que se liberan en diferentes fases. La percepción del impulso tiene enormes variaciones individuales y es más pronunciado en el hombre, dependiendo asimismo de estímulos internos y externos.

### Fase de excitación

Se provoca por estímulos muy diferentes, y en forma no evaluada empíricamente, para el hombre predomina el estímulo visual, así como para la mujer el tacto y el lenguaje corporal. Durante la fase de excitación se produce una gran vasodilatación del área pelviana que repercute en los cambios propios de las estructuras eréctiles. En la mujer se provoca una lubricación del introito vaginal por la secreción de las glándulas

de Bartholin y de Skene, seguido de la erección del clítoris, engrosamiento y crecimiento de los labios mayores y menores por los cambios que experimenta los cuerpos bulbovestibulares.

### Fase de meseta

Se producen cambios generales que afectan la frecuencia respiratoria, cardíaca y la tensión muscular. En la mujer el clítoris alcanza su máximo crecimiento, se relajan los músculos que rodean la vagina y el útero se eleva (contracción de la fibras musculares lisas del ligamento redondo), lo que permite el aumento de la complacencia vaginal.

### Fase de orgasmo

Gran respuesta sistémica, el predominio del sistema nervioso parasimpático cambia al simpático, existen máximas cifras de presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria. El sistema musculosquelético experimenta contracciones (músculos extensores) y a nivel local contracciones de la musculatura del piso pélvico. En la dimensión psicológica, ocurren ondas de placer, gran relajación, sensación de abandono y acabamiento total.

### Fase de resolución

En los cambios generales todos los parámetros cardiovasculares vuelven a sus valores basales, ocurre sudoración y el cuerpo se hace insensible a la estimulación erótica y aparece el período refractario. El tiempo de duración puede ser corto en la adolescencia y se alarga en el transcurso de los años; y en algunas mujeres existe predisposición a orgasmos múltiples. Además, todos los cambios ocurridos en los genitales vuelven a su condición inicial.

Como una de las complejidades de la respuesta que se extrae de la descripción de Master & Johnson está la relación con la variable tiempo. Las mujeres son lentas, los hombres más rápidos, las mujeres tienen mucha variación y los hombres son muy parecidos y las mujeres pueden no tener período refractario.

De esta condición material tan distinta para las dos versiones: de la pulsión permanente que tensiona la testosterona en el varón, a la pulsión periódica por la ciclicidad de los estrógenos y su caída dramática después de la menopausia, es como tienen que dialogar a lo largo de la vida para acceder al ideal.

Un aspecto más a resaltar tiene que ver con la neuroanatomía, donde el homúnculo sensitivo del lóbulo parietal nos muestra la localización de los genitales. Esta representación se localiza en el extremo ubicado en la cisura interhemisférica, en contacto inmediato con la corteza cingulada anterior, integrante del sistema límbico, clave en la organización de la respuesta emocional humana. De esta forma estamos hechos, de tal manera que todo lo que concierne a los genitales, hablando en términos neurológicos, afecta de modo directo al comportamiento emotivo.

Pero informarse de los aspectos materiales de la sexualidad, ¿es suficiente para su conocimiento?, ¿ayuda a su gobierno?, ¿es el camino que nos llevará a su máxima realización? Decididamente no, es insuficiente, como viviente cognosciente que es el hombre y que está destinado a acceder a la esencia de las cosas, la sexualidad es uno de los vértices de los desafíos para la intelección humana, por la libertad intrínseca, la responsabilidad que implica, por la complejidad y extenso de su actualización, nos abre y conecta al mundo de la ética, a diferencia de todas las otras apetencias corporales.

## ÉTICA DE LA SEXUALIDAD

¿Qué es la ética? Ética es la tendencia natural que tienen los seres humanos de escoger opciones para hacer algo, teniendo en cuenta el bien que de ese hacer obtendrán ellos y los demás. Para que un acto sea adecuado en términos éticos, entonces debe ser producto de una deliberación informada, con conciencia lúcida, con plena capacidad de decisión, donde lo que se elija lleva a plenificar nuestra naturaleza corpóreo-espiritual, y que como entes complejos que somos va a repercutir en todas las dimensiones de nuestro ser.

Entonces es evidente la intrínseca dependencia que tiene la sexualidad con la moral, y de eso hablaremos ahora, ya que como agentes sanitarios nos enfrentamos a una diversidad de trastornos concretos en la esfera de la sexualidad que determinan un deterioro en la salud individual y del círculo humano directo que lo rodea, con consecuencias muchas veces irreversibles o muy difíciles de reparar.

## SENTIDO ANTROPOLÓGICO DE LA SEXUALIDAD

Para los existentes, cuya naturaleza es solo vivir y desplegar sus potencias vegetativas, mediadas o no por potencias sensitivas, su perfección será dada en la medida en que logre realizarlas por completo. Podemos decir que por muy sofisticados que sean sus comportamientos, todo lo que les conviene está relacionado con el despliegue de su organicidad corporal. Todo lo que los perfeciona está relacionado con el desarrollo de sus aspectos biológicos. No existe nada fuera del mundo estrictamente material que los rodea, que les pueda aportar a ellos algún tipo de plenitud sobre agregada.

En el existente racional y a diferencia de ellos, al poseer una manera de ser más perfecta, al ser de una naturaleza que trasciende lo orgánico y corpóreo, al ser un viviente abierto a todo el universo de esencias, al ser su hábitat todas las cosas en sí mismas, su perfección no está asegurada por aquella operación prestablecida desde su interior, que sí es suficiente para asegurar el despliegue perfecto de la biología de los animales sensibles y que es la que conocemos como conducta instintiva.

El hombre, por ser un intelecto, se propone sus propios fines y busca mediante la realización de sus actos libres lo que lo perfecciona, sabiendo que no es solo el desplegar aquella potencialidad biológica inscrita en sus cromosomas. No tiene propiamente instintos, su conducta puede iniciarse por impulsos nacidos desde sus condicionantes biológicos pero se completa mediado

por su racionalidad. Más aún, muchas veces su actuar se inicia desde esta racionalidad a pesar o en contra de un impulso generado por una necesidad corporal. Es lo propio de este ser espiritual corporizado, poseedor de esa apetencia intelectual que conocemos como voluntad y que lo constituye como un ser libre. Es por ello que su inteligencia crea un sistema en donde el vivir, además de actualizar sus potencias vegetativas, es el lugar donde expresa y desarrolla el producto de su actividad espiritual, que es la actividad que más lo caracteriza. El hombre es por naturaleza cultural, se desenvuelve en el producto de su inteligencia que es lo que denominamos cultura y que reemplaza con más perfección lo que en los demás animales irracionales asegura el despliegue de su existir predeterminado. Lo que un animal “sabe” de modo instintivo, el hombre lo aprende de la manera que su ambiente cultural se lo enseña, existiendo formas tan diversas como culturas.

Esta variedad de aprendizajes, que son la expresión de las distintas culturas, no puede entenderse sin límites. Es una variedad de formas diversas de vivir de manera racional, pero que está limitada en primer lugar por la realidad corporal del sujeto humano. Por ejemplo, cada cultura tiene formas diferentes de alimentarse y cada niño que nace es introducido en los tipos de alimentos según la cultura en que vive, pero jamás podría acostumbrarse a ingerir alguna sustancia que le cause un daño físico. El segundo límite que ninguna cultura pretende transgredir es aquel de las conductas que degradan su realidad espiritual. Dentro del infinito campo que existe en el actuar libre y con los matices distintos de cada ambiente cultural creado, todo hombre en cada una de las culturas descubre ciertos valores cuya transgresión lo degrada en lo que le es más propio: su destino trascendente. Como vemos, las fronteras que limitan el amplísimo campo de la creación intelectual y de la acción voluntaria del ser humano están dadas justamente por lo que el hombre es: una forma intelectual corporizada, con necesidades y aspiraciones propias de su doble naturaleza.

Todo en el hombre, sus actividades, sus operaciones, sus aspiraciones, se comprenden desde su naturaleza, desde su principio operativo que le da su ser: el ser humano es un viviente natural espiritual. Su destino, su perfección es la de todos los intelectos, la contemplación de aquellas formas más perfectas. En su camino hacia su destino, necesitado de órganos corporales para acceder a lo que le corresponde a su manera de ser, vive su intelectualidad encarnada, creando todo lo que puede como un espíritu anclado entre el suelo y el cielo, considerando sus necesidades físicas y corporales. Lo máximo que puede crear y aspirar en su etapa de viador, es un ambiente donde se expresa y se respeta esta doble naturaleza suya. Eso es lo que conocemos como cultura.

Entonces es difícil revelar lo que le conviene al hombre en su estado en este mundo. Como individuo cultural todas sus operaciones, incluso aquellas que en los otros vivientes solo están destinadas a la manutención más elemental, están en él embebidas y elevadas por otros destinos que corresponden a una expresión de una cultura y por ende de su naturaleza espiritual. La alimentación no posee un sentido puramente nutricional, sino que adquiere el sentido de compartir aquellas interioridades propias de los seres personales, en un ritual lleno de significados transmitidos y respetados de generación en generación. Lo considerado natural, que sirve de clave para identificar lo que conviene a los animales y que es fácil entender como todo lo biológico, es en el hombre indistinguible de lo cultural, que no es otra cosa que el producto de su actividad intelectual o espiritual.

Lo que favorece y perfecciona al hombre no es solo lo que asegura el despliegue de su potencialidad de crecimiento y reproducción, como sucede en los vivientes irracionales. Lo que conviene y perfecciona al hombre es lo que entendiendo y respetando su desarrollo físico, respete y comprenda también que cada una de sus operaciones, cada uno de sus actos posee el sentido propio de los seres personales, capaces de entender sus tendencias naturales y

de conocer el valor y dignidad del otro, para así entregarle lo que le corresponde. En definitiva, lo que conviene y perfecciona al hombre es todo aquello que, velando por su crecimiento biológico y corporal, vele por su engrandecimiento espiritual y lo acerque a su destino allende de este mundo material y que es el destino de toda sustancia espiritual o personal.

La sexualidad es una de las operaciones del ser humano en donde este dilema se manifiesta con un máximo desafío. Si bien todo el actuar humano, desde sus funciones más básicas están atravesadas por su espiritualidad y por lo tanto embebidas de su producto mundial –lo que conocemos por cultura–, es en esta operación donde su individualidad está más radicalmente enfrente de otro, donde su intimidad se expone y entrega a otro ser humano que lo completa, para que así completados participen en la generación y educación de otro ser de su misma dignidad y trascendencia.

La naturaleza humana, su especial dignidad entendida y otorgada por su intelectualidad inmaterial subsistente, exige que los actos propios de los impulsos sexuales se ejerzan de una manera que respete a esa dignidad tanto en los participantes en esos actos como también en el ser humano generado. Solo el trato proporcionado a esa naturaleza y destino llevará al hombre y mujer a la plenitud que ellos merecen. Solo el ejercicio de una sexualidad correspondiente a lo que el ser humano es, podrá llevarlos a decir que viven una sexualidad placentera y gratificante. Por otro lado, el hijo generado tendrá la satisfacción de haber venido a este mundo de una manera adecuada y proporcionada a su dignidad de persona y podrá desarrollarse con todo lo que necesita para el destino que merece.

Intentaremos en las próximas líneas explicitar el sentido de la sexualidad propia del viviente humano como también cuáles son sus exigencias éticas. Trataremos de mostrar lo que parece muy difícil, demostrar que a pesar de todos los estímulos adversos existentes en nuestra sociedad que hemos construido, solo el ejercicio de una

sexualidad a modo humano lleva al máximo placer y satisfacción.

El ser humano es hombre y mujer, su existencia individual es masculina o femenina. Es esto tan así, que a pesar de lo difícil que es en el hombre separar lo que es biológico de lo que es cultural, lo único claro es que ser hombre o ser mujer no es una opción voluntaria. Uno se sabe hombre o se sabe mujer o por último, en algunos casos siendo corporalmente de un sexo se es psicológicamente del otro, pero en definitiva, no es esto materia de una opción libre. Además de ser hombre o mujer, podemos decir desde nuestra propia experiencia que el que es hombre no aspira a ser mujer ni viceversa. Es posible que por razones de justicia se aspire a un trato social similar al del otro sexo, pero no se aspira a ser de ese otro género. El hombre no siente como carencia el no poder embarazarse ni la mujer siente como carencia el no poseer una mayor fuerza física. Si algo no se aspira naturalmente y si no se siente carencia de ello, es porque no le corresponde como perfección. No deja de ser asombroso esta doble manera de ser persona humana, cada uno comparte el aspirar a la plenitud que le corresponde por ser humanos, pero al menos en este mundo sublunar, sus aspiraciones y por lo tanto su plenitud reviste aspectos distintos.

Si atendemos a esa diversidad de aspectos en donde la mujer y el hombre ponen la aspiración de su felicidad, veremos que no se trata de cualquier diversidad, sino que de una con un cierto orden y más aún ese orden se dirige y se relaciona de modo estrecho con la dirección del orden del otro sexo. Esta mutua inclinación de intereses que se aprecia desde el despertar de la maduración sexual en la niña o niño, y que se manifiesta en el deseo de compartir ciertas intimidades, que son diferentes al compartir propio del trato de los de igual sexo, tiene por supuesto un correlato biológico, existe una atracción mutua entre el hombre y la mujer, existe incluso una disposición anatómica diferente, pero convergente y perfectamente adaptable entre ellos. Sabemos además del aporte dividido del material genético

que aseguraría una prole más sana. Es sin embargo en lo que respecta a lo más propio del ser humano, en lo que corresponde a su interioridad de naturaleza espiritual, donde es incluso más evidente que esa diversidad de aspiraciones de la mujer y el hombre adquiere la característica de una complementariedad tal, que no es otra que alcanzar aquella relación que logre la compleción o plenitud que no puede conseguir un individuo humano solo en este mundo.

El ser humano es sexuado porque su naturaleza se presenta en cierto sentido en dos versiones, ambas equivalentes y merecedoras de la misma dignidad personal. Sin embargo, con estas dos maneras de manifestarse, la naturaleza humana está llamada no a un despliegue independiente una de la otra, sino que por el contrario, a completarse en una unión total que comprometa los dos niveles de la persona, biológico y espiritual. Es en esa unión completa donde se entrega lo que se posee y se recibe lo que se carece, para así alcanzar aquella perfección que necesita el ser humano en su camino a su destino, constituyendo esto el sentido más profundo de su ser sexuado.

### **Exigencias éticas de la sexualidad humana**

Desde la perspectiva que hemos esbozado, desde una mirada que comprende la sexualidad humana como completa, como la unión que otorga la plenitud a un ser parcializado biológico y espiritualmente, y donde se comprenda al hijo generado como la expresión máxima de esa compleción, podemos entonces entender que los actos que definen esa unión, si bien es cierto con frecuencia, por diversas circunstancias en el transcurso vital de los individuos, se realizan de muy diversas formas y bajo condiciones que no permiten que su sentido se manifieste en su totalidad, debemos aspirar a ello. Es importante tener conciencia de que por válidos que se consideren los motivos por los cuales no se ejerza una sexualidad adecuada, merecemos y debemos siempre aspirar a lo que nos corresponde como seres personales y mientras no lo hagamos no

podemos pretender lograr una completa satisfacción en el plano sexual.

En consideración a las distintas apreciaciones que existen respecto a lo que el hombre es en esta sociedad plural donde nos desenvolvemos, es absolutamente necesario iniciar el análisis de lo que estimamos exigible para el ejercicio de una adecuada sexualidad humana, desde lo más básico y elemental. Resulta sorprendente por lo habitual, encontrarse en la consulta médica con pacientes afectados por sintomatología, relacionada o no con la esfera sexual y que en definitiva resulta secundaria al ejercicio de una sexualidad que no respeta ni siquiera los requerimientos más elementales. Más sorprendente aún, resulta constatar que ni siquiera se tiene conciencia de ello.

Veamos de menor a mayor, desde lo mínimo exigible, ciertas condiciones sin las cuales ni siquiera nos podríamos distinguir del animal sexuado más elemental, para llegar al final a las exigencias más elevadas, a aquellas que cumpliéndolas, el ser humano alcanza la plena satisfacción al lograr la operación más perfecta y completa, con el máximo gozo asociado.

**Voluntariedad.** Parece exigible para que los actos sexuales lleven algo de humano, para que se distingan en por lo menos algo del apareamiento animal, que sean actos voluntarios. Una violación puede ser comprendida como un acto sexual; sin embargo, en ninguna cultura ni bajo ninguna concepción del hombre, por muy materialista que esta sea, ni por mucho que se considere al ser humano como solo un animal con un mayor grado de complejidad, se ha considerado una agresión sexual como el ejercicio de una sexualidad propiamente humana.

La aceptación universal de este hecho ya representa un logro en la discusión sobre la naturaleza humana. Por lo menos se acepta como existente en la especie una facultad radicalmente distinta y un reconocimiento de que al hombre conviene una conducta diferente a la de los demás vivientes.

**Privacidad.** La sexualidad humana, entendida como sexualidad personal, impone que sus actos propios se realicen en un ambiente de adecuada privacidad. Es justo la constitución personal del hombre y de la mujer lo que condiciona que todo acto de la sexualidad requiera la total ausencia de extraños. Esto es tan así que con frecuencia la sola intranquilidad respecto a la posible irrupción de un tercero impide totalmente la plena consumación del acto. Es común en la práctica clínica la consulta por frigidez o anorgasmia, cuya única causa es por ejemplo, la imposibilidad de mantener una adecuada privacidad conyugal por la habitual intromisión de los hijos u otros familiares, problema que se soluciona total y fácilmente por una correcta delimitación de los espacios en el hogar.

**Afectividad.** Si avanzamos un paso más en aquellas condiciones exigibles en términos éticos para un ejercicio de la sexualidad, debemos considerar si es necesaria alguna participación afectiva y si es así, qué especie de sentimiento o pasión es el requerido para que dicha actividad sea adecuada al ser humano.

Los afectos, sentimientos y emociones son todas palabras que corresponden a lo mismo y según Tomás de Aquino, son los actos de los apetitos sensibles, o sea, las emociones son las tendencias sentidas y el objeto de la emoción sería entonces sentir esas tendencias. Los sentimientos en realidad no son sentidos por un nuevo y misterioso sentido interior, sino que es la misma tendencia que se siente. Las emociones son ciertas perturbaciones del sujeto ante la valoración de la realidad y su consecuente aceptación o rechazo. Es la alteración de la subjetividad ante una realidad que se desea o que se rechaza. Entonces, son pasivas, ya que es algo que a uno le pasa, algo que uno padece, no algo sobre lo cual se puede decidir.

El enamoramiento sería aquel sentimiento que acompaña a la actividad sexual y que corresponde a aquella alteración que padecemos cuando sentimos ese impulso sexual. Es la pasión descrita por tantos poetas y novelistas, y de la cual no

somos libres de sustraernos, porque poseerla o no va más allá de nuestra voluntad. Es entonces, el enamoramiento simultáneo con el impulso sexual y también inseparable de él, ya que si hay impulso sexual se padecerá como enamoramiento. Sería imposible la existencia del deseo sexual sin sentirlo enamorándose.

Pareciera que el enamoramiento, entendido como aquella alteración que padecemos por el impulso sexual, aportaría poco como exigencia ética de una adecuada sexualidad humana, ya que ni siquiera compromete una función superior del hombre por estar al margen de su voluntad. Simplemente nos sucede como parte de la tendencia sexual. Es sin embargo, este sentimiento entendido como tarea, es decir, el enamoramiento como decisión libre y voluntaria de mantener ese afecto en el tiempo, lo que convierte esa emoción en algo que conviene a la pareja humana y que es condición para una sexualidad perfectiva y que todos conocemos como amor.

**Donación.** La mujer y el hombre, entendidos como seres personales, constituidos por una esencia espiritual que trasciende y a la vez comprende su realidad corporal, exigen que su sexualidad se ejerza de acuerdo al sentido que ella posee, única manera de llevarlos a la plenitud que ambos merecen. Tenemos luego que reflexionar sobre cuál es el afecto, sentimiento o emoción proporcionada y adecuada al ejercicio de una sexualidad de tipo personal.

Si nos detenemos en este instante y nos preguntamos: ¿será el enamoramiento el sentimiento que representa el momento adecuado, donde el mayor acto completivo de la pareja humana se pueda llevar a cabo satisfaciendo su objeto, concediendo aquella plenitud a que ambos están llamados a acceder? Veamos si existe algún momento donde el afecto sentido sea de tal cualidad que proporcione una máxima satisfacción y represente la situación ética óptima en la relación de pareja humana.

Tanto la atracción como el enamoramiento, emociones que nos hacen padecer una perturbación

de nuestra subjetividad, son por su naturaleza pasiva insuficientes para establecer un marco ético apropiado a lo que es el ejercicio de la sexualidad en el hombre. La índole personal de este exige que sus actos sexuales sean gobernados por sus facultades más propias. El sentido de la sexualidad humana y la dignidad inherente a su ser personal impiden que sea suficiente su ejercicio solo llevado por un impulso biológico, con la emoción que este genera de modo pasivo en su sensibilidad. Es entonces aquí donde participan esas facultades superiores: la razón que descubre el valor del ser personal del otro, la belleza de su naturaleza espiritual, el hecho de que es ella o él y solo ella o él, la persona que puede complementar la naturaleza incompleta de su ser humano. Pero no únicamente eso, sino también la evidencia de que uno es el llamado a completar lo faltante en el otro, sintiendo el agrado de entregar aquello que el otro requiere, en términos físicos y espirituales. Ahí aparece el descanso de esa voluntad satisfecha de haber recibido y entregado, completando y completándose en la unión perfectiva de esa naturaleza humana dividida. La emoción, el afecto que acompaña, que produce, que sentimos –y que perturba nuestra intimidad– en esa plenitud alcanzada, es lo que conocemos por amor.

**Permanencia en el tiempo.** El amor como tarea, donde la voluntad se inclina al bien mostrado por la razón, donde se descubre en otro un sujeto apetecido primero de forma biológica como objeto de satisfacción física, para de manera progresiva descubrir en él la bondad irradiada de su ser espiritual particular y donde los dos son llamados a formar la unidad completiva aspirada como perfección para ambos, implica que es justo la decisión libre, aquel acto propio de la estirpe humana por el cual vamos determinando lo indeterminado de nuestro caminar, el fundamento de una sexualidad humana. Si reflexionamos sobre cuáles son los hechos que han sido determinantes en forjar y especificar nuestra biografía, concluiremos que ellos han sido

nuestros actos de mayor libertad. Es la promesa en ese sentido, lo único que puede determinar y fijar lo indeterminado de nuestro actuar futuro<sup>1</sup>.

El prometerse en forma mutua el uno al otro aparece no solo como condición necesaria, sino como fundamento de la sexualidad humana plena. No bastan el deseo o la sola aspiración de mantenerse unidos para siempre para sembrar las condiciones que lleven a esa plenitud deseada. Nadie puede entregarse a otro de la manera que busca entregarse un hombre a una mujer y viceversa, sintiendo esa máxima emoción conocida como amor y con una total confianza, sin esa promesa que fija y determina todo actuar futuro, en actos que vayan solo en proteger e incrementar la calidad de esa relación perfectiva. Solo en ese ambiente se hace predecible el actuar de cada uno de los participantes, en el cual cada uno puede confiar que mañana también existirá la intención de mantener y aumentar esa entrega completiva, puede darse una donación confiada y tranquila que por un lado satisfaga el medio exigido para la educación de los hijos y que además alcance el gozo que acompaña el descanso de la apetencia de plenitud sexual.

**Apertura a la vida.** El sentido completivo de la sexualidad humana incluye la posibilidad de la generación de un hijo. La aspiración de ser padres es muy profunda y va mucho más allá que la correspondencia con un impulso biológico. Más aún podemos decir sin temor a equivocarnos, que en el hombre el deseo de ser padre o madre no es de ningún modo un impulso surgido desde su corporalidad. El instinto reproductivo en los animales no corresponde para nada a una apetencia por generar a una cría, ya que esa posibilidad escapa totalmente del alcance del conocimiento animal. El instinto reproductivo es en realidad

un instinto de apareamiento, ya que la apetencia descansa en la consumación de la cópula y no en el hijo generado. La radical complejidad de las apetencias en el hombre y la subordinación política a sus facultades superiores, permiten que su sentido procreativo quede en su totalidad al descubierto, poseído por la inteligencia, apetecido como un bien y no oculto en una conducta en absoluto determinada como en el instinto animal. Por tanto, en el hombre ese sentido procreativo es conocido y el tener un hijo es buscado como tal. Para también satisfacer este deseo de ser padre o de ser madre, ejercemos la actividad sexual.

Más que la compleción buscada por el individuo humano en su pareja del otro sexo e imposible de alcanzar en la individualidad de cada uno, es la entrega generosa de ambos –que no busca ya la mera satisfacción de su incompletud y que supone ahora la total donación para la plenitud del otro– la que impone que en su máxima expresión y donde se alcanza el máximo gozo, sea el ejercicio de la sexualidad no solo no evitando procrear un hijo, sino que en la disposición de recibirla amorosamente si este llega. Es en ese ambiente, en donde se juntan de modo armónico el sentido unitivo y procreativo, donde se logra la óptima expresión de todos los sentidos y fines de la sexualidad humana, donde se vive la plenitud sexual con una máxima emoción.

Ejercer los actos sexuales solo para satisfacer un impulso de apareamiento no es propio del sujeto humano, ejercerlos solo intentando satisfacer un anhelo de plenitud individual es insuficiente y a la larga decepcionante. Ejercerlos buscando la plenitud del otro, incluyendo el deseo o la aceptación de recibir con generosidad un hijo, es el objeto de la sexualidad del hombre y de la mujer, y es allí donde sí es posible que cada uno de ellos alcance la felicidad sexual que merece.

---

<sup>1</sup> Cfr. Arendt Hannah, *De la historia a la acción*: “La irreversibilidad de la acción se redime o salva mediante el perdón; el remedio de la impredictibilidad, de la inseguridad futura se encuentra en la facultad de hacer y mantener promesas. El perdón y la promesa nos capacitan para enfrentar la irremediable fragilidad y contingencia de la acción humana”.

## CONCLUSIÓN

La frecuente negación en los seres naturales de una finalidad y destino, que actúa en cada uno de ellos como principio de estructuración y de operación, y que genera en el tiempo los órganos que posibilitan ejercer de forma progresiva aquellas facultades que lo especifican como un individuo de tal especie, ha llevado a que ellos sean considerados solo como mecanismos de variable complejidad, producto de un origen absolutamente azaroso, carentes incluso de la finalidad extrínseca de los artefactos creados por el hombre, es decir, concebidos como máquinas sin siquiera un sentido útil.

En el caso del hombre, tanto su consideración mecanicista sin destino ni sentido como su contraparte, esta es su consideración como solo una voluntad sin ningún arraigo a una naturaleza fundante, impiden la captación de cuáles de sus conductas le convienen, y permite además que de manera sistemática se le intenten imponer conductas que lo degradan.

La naturaleza y esencia inmaterial y subsistente del principio organizador del individuo humano lo convierten en un intelecto, capaz de abrirse a la infinitud de las esencias de los seres naturales, y también capaz de conocer el sentido de todo su operar. Puede, por lo tanto, conocer para él un destino allende sus condicionantes materiales y reconocer a la vez su arraigo biológico. Todo en el sujeto humano, toda su actividad y toda su operación están impregnadas, subordinadas y gobernadas por aquella facultad racional que, reconociendo el sentido de sus pulsiones, se traza fines acordes a ese destino. Es por ello que la comparación del hombre con cualquier organismo animal, por muy pedagógica que esta sea, será siempre insuficiente y reductiva. Toda la operación humana está embebida de su dimensión personal. Es el individuo en cuanto racional, en cuanto conocedor del sentido de sus impulsos, el que actúa. No es un comportamiento inconsciente absolutamente determinado por su biología, ni tampoco es una conducta nacida de una voluntad autorreferente y arbitraria.

La sexualidad humana se entiende desde esa perspectiva. Aunque es cierto que la libertad y la capacidad de autotrazarse fines permite al sujeto humano ejercerla de diversas maneras, existen algunas de ellas que de modo claro lo degradan como es el caso de la violencia sexual. Por otro lado, existe una forma de ejercerla en su óptima operación, donde al alcanzarla se logra el máximo de satisfacción, el máximo placer sensual y el máximo gozo espiritual. Lograrlo debe ser nuestro aspirar, conformarse con menos a veces es parte de la realidad, efecto de nuestras decisiones o producto de las decisiones de otros, pero nunca el aspirar a menos debe ser producto de una política de Estado, que pretenda que todos nos conformemos con lo mínimo.

En el sujeto humano la sexualidad tiene un sentido tan profundo que ni siquiera existe en algún idioma del mundo una palabra que logre expresar en su totalidad el acto máximo de expresión sexual. Unas como coito o cópula enfatizan su carácter biológico –compartido con los demás vivientes– y otras como la expresión “hacer el amor” refieren a su dimensión espiritual con abstracción de la corporalidad humana. En el hombre todo es cuerpo y espíritu, su sexualidad es biológica y personal, es procreativa y unitiva. La sexualidad humana es la expresión de una naturaleza compartida. Es la mujer y el hombre que se atraen y se buscan para complementarse y completarse, aportando y entregando amorosamente lo que solo cada uno de ellos puede entregar al otro. Su mitad biológica para la generación de un hijo, su mitad psicológica femenina y su mitad psicológica masculina, su afectividad de mujer y su afectividad de hombre.

Es cierto que cualquier expresión sexual, por acercarse aunque mínimamente a esa compleción aspirada, puede producir en nosotros algún tipo de emoción y también algún placer, pero es solo cuando un hombre se puede entregar a una mujer y una mujer a un hombre totalmente, con plena confianza y tranquilidad, sin necesidad de ninguna protección, en una relación de fidelidad no solo deseada, sino también prometida, con una

absoluta y agradecida receptividad para la llegada de un hijo, cuando se alcanza aquel máximo gozo y placer físico y espiritual, experimentando aquel sentimiento, emoción o afecto entendido como amor. Podemos muchas veces vivir con menos, pero es importante tener conciencia que merecemos y podemos alcanzar lo máximo.

**Agradecimientos.** A Carolina Paz Garfias y Dr. Alejandro Martínez

### Lecturas recomendadas

- Besio MF. Hacia una sexualidad plena. Una mirada antropológica y ética. En Guzman E. Selección en temas en ginecoobstetricia. Tomo II. Santiago, Chile: Ediciones Publimpacto; 2007.
- Burger HG et al. Hormonal changes in the menopause transition. Recent Prog Horm Res. 2002; 57: 257-275.

- Howard L et al. Serum androstenedione and testosterone levels during the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab. 1973; 36: 475.
- Masters W.H. & Johnson V.E. Human sexual response. Boston: Little Brown & Co.; 1966.
- Maturana H, Verden-Zoller G, The Origins of humanness in the biology of love. Editorial Imprint Academic, 2008.
- Mitchell Harman S. et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007; 86 (2).
- Roa Rebollo A. Ética y bioética. Santiago: Editorial Andrés Bello; 1988.
- Speroff L, Glass RH and Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility (Fifth edition). Baltimore, MD: Williams and Wilkins.

## Capítulo 8

# EVALUACIÓN MÉDICA EN PACIENTES VÍCTIMAS DE VIOLENCIA SEXUAL

ORIANA CARRASCO S. Y CAROLINA ORELLANA C.

## INTRODUCCIÓN

La violencia sexual se registra en todos los países, aunque en la mayoría de ellos el tema ha sido poco investigado. Los datos disponibles indican que las poblaciones más vulnerables son las mujeres y los niños, y casi una de cada cuatro mujeres puede ser víctima de violencia sexual por parte de su pareja y hasta la tercera parte de las adolescentes informa que su primera experiencia sexual fue forzada.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que, en el 2000, un millón y medio de personas murió a causa de la violencia. Esto significó un fallecimiento por cada 3.500 personas, jóvenes la mayoría de ellas. En muchos de los países del mundo, una de cada cuatro mujeres ha sido víctima de violencia sexual y hasta una tercera parte de los adolescentes sufre iniciación sexual forzada. Los estudios consistentes demuestran que en caso de abuso sexual infantil, la gran mayoría de los agresores son hombres, ya se trate de un niño o una niña. En Chile, según la cuenta pública del Ministerio Público del 2014, el 82% del total de las denuncias la víctima es mujer, 74% es menor de edad y 64% de los imputados de delitos sexuales es conocido de la víctima. Según estadística del mismo organismo, el 2013 hubo 12.581 denuncias ingresadas por delitos sexuales por menores de 14 años (de un total de

21.543), lo que corresponde al 58,4%. Existe un aumento de cinco veces el número de pericias en 146% en los últimos 25 años.

A partir de julio de 1999, la legislación chilena cuenta con la Ley sobre Delitos Sexuales, N° 19.617, que modificó el Código Penal, el Código de Procedimiento Penal, la Ley sobre Medidas Alternativas a las Privativas de Libertad y el Decreto de Ley sobre Libertad Condicional. La idea fuerza que promueve este cambio legislativo es destacar que el bien jurídico protegido en esta clase de delitos es la indemnidad sexual de la persona ofendida, poniendo énfasis en el carácter lesivo de estos hechos delictivos. Las formas penales de los delitos sexuales son: la violación, el estupro, los abusos sexuales, el favorecimiento de la prostitución y pornografía infantil.

**Violación.** Consiste en acceder carnalmente, por vía vaginal, anal o bucal, a una persona usando de la fuerza o intimidación, hallándose la víctima privada de sentido, aprovechándose de su incapacidad para oponer resistencia o abusando de su enajenación o trastorno mental. Tratándose de víctimas menores de 14 años, el solo acceso carnal por cualquiera de las vías señaladas es constitutivo de violación, aun cuando no concurre ninguna de las circunstancias mencionadas.

**Estupro.** Acceso carnal por vía vaginal, anal o bucal a una persona entre 14 y 18 años, conciernen-  
do alguna de las circunstancias señaladas por la ley, todas las cuales suponen relaciones abusivas o un engaño a la víctima, y en las cuales, por lo tanto, la voluntad de esta última se encuentra viciada. Los supuestos a los que se refiere la ley son el abuso de una anomalía o perturbación mental; de una relación de dependencia (por ejemplo, cuando el agresor está encargado de la custodia, educación o cuidado de la víctima, o tiene con ella una relación laboral); el grave desamparo en que se encuentra la víctima; o cuando se la engaña, abusando de su inexperiencia o ignorancia sexual.

**Abuso sexual.** Definido por la ley como la realización de un acto de significación sexual, distinta del acceso carnal, y de relevancia, que se ejecuta mediante contacto corporal con la víctima, o que haya afectado sus genitales, el ano o la boca de la misma, aun cuando no hubiere contacto corporal con ella. También merece especial atención el delito de abuso sexual cometido en contra del cónyuge o conviviente con quien se hace vida en común.

**Favorecimiento de la prostitución.** Consiste en promover o facilitar, de modo habitual o con abuso de autoridad o confianza, la prostitución de menores de edad para satisfacer los deseos de otro.

Las formas de poner en conocimiento a la autoridad competente de hechos constitutivos de delito es por medio de la denuncia. La denuncia podrá formularse por cualquier medio, principalmente verbal o escrito, en alguno de los siguientes organismos: Carabineros de Chile, Policía de Investigaciones (PDI), de manera directa en el tribunal competente o en dependencias del Ministerio Público.

El Código Procesal Penal dispone que están obligados a denunciar: “En general, los profesionales en medicina, odontología, química farmacia y de otras ramas relacionadas con la

conservación o el restablecimiento de la salud, y los que ejercieren prestaciones auxiliares de ellas, que notaren en una persona o en un cadáver señales de envenenamiento o de otro delito”.

El plazo para formular la denuncia es dentro de las 24 horas siguientes al momento en que tomaren conocimiento del hecho criminal (Art. 176 del Código Procesal Penal) (Tabla 8-1).

Es muy importante destacar que, a partir de la promulgación de esta ley, todos los profesionales de salud de los hospitales, clínicas o establecimientos semejantes, públicos y privados, están habilitados para practicar un examen médico pericial y tomar pruebas biológicas conducentes a acreditar el hecho. Luego indicar el tratamiento profiláctico para las infecciones de transmisión sexual y embarazo, si es pertinente.

Tras las recomendaciones nacionales e internacionales de los últimos años, se sugiere un protocolo de manejo clínico sobre las decisiones médicas para los pacientes víctimas de agresión sexual, llamado DEME-PAS (Decisiones Médicas para Pacientes con Agresiones Sexuales), el cual consta de 10 pasos (Tabla 8-2).

**1<sup>a</sup> sugerencia. Consejería respecto implicancias manejo médico-legal. Proceso de denuncia. Registro en ficha clínica o formulario Protocolo DEME-PAS**

Respecto de qué hacer y cómo actuar, resulta muy importante guardar la calma, acoger al paciente y sus familiares, junto con realizar un adecuado registro en la ficha clínica. Según consta en la Normativa Técnica Pericial, publicada en el Diario Oficial, en noviembre de 2010, en especial si se trata de menores de edad, es obligatorio realizar una denuncia en Carabineros de Chile, Policía de Investigaciones, fiscalías del Ministerio Público o tribunales del Crimen o Garantía, correspondientes al lugar de la agresión, para que se inicie el proceso investigativo judicial correspondiente.

**Tabla 8-1.** Tabla resumen indicativa sobre decisión de denunciar según nivel de sospecha de paciente víctima de violencia sexual

Datos disponibles				Respuesta	
Historia	Conducta	Ex. físico	Test diagnóstico	Sospecha de VS	Decisión de denuncia
Clara declaración	Presente o ausente	Normal o anormal	(+) o (-)	Alto	Denuncia
Ninguna o vaga	Presente o ausente	Normal o no específico	(+) CT, GC, TV, VIH, SIF, HG	Alto	Denuncia
Ninguna o vaga	Presente o ausente	Hallazgo diagnóstico	(-) o (+)	Alto	Denuncia
Vaga o solo historia por padres	Presente o ausente	Normal o no específico	(-)	Indeterminado	Derivar cuando sea posible
Ninguna	Presente	Normal o no específico	(-)	Intermedio	Denunciar, derivar o seguimiento

VS: violencia sexual; CT: *Chlamidia trachomatis*; GC: *Neisseria gonorrhoeae*; TV: *Trichomonas vaginalis*; VIH: virus de inmunodeficiencia adquirida; SIF: sifilis; HG: herpes genital.

**Tabla 8-2.** Decisiones médicas para pacientes con agresiones sexuales (DEME-PAS)

	Sugerencia
1°	Consejería respecto implicancias manejo médico-legal. Proceso de denuncia. Registro en ficha clínica
2°	Sugerencia: evaluar indicación de toma de muestras para estudios microbiológicos, tales como frotis, flujos y cultivos de secreción vaginal
3°	Evaluar indicación de tratamiento antibiótico profiláctico
4°	Evaluar indicación de solicitud de estudio serológico VDRL, Ag superficie hepatitis B y HIV
5°	Evaluar indicación de vacuna contra hepatitis B
6°	Estimar terapia antirretroviral profiláctica para HIV
7°	Determinar vacuna para el virus papiloma humano
8°	Valorar anticoncepción de emergencia
9°	Derivación interdisciplinaria, considerar ginecología infanto-juvenil, pediatría, obstetricia, infectología, salud mental, asistencia legal y asistencia social
10°	Controles, seguimiento y evaluación

No menos importante es el aprendizaje de las competencias específicas para desarrollar el rol profesional o pericial de manera óptima, dada la responsabilidad que conlleva el quehacer de la asistencia no solo desde la capacidad técnica de quien realiza la evaluación, sino también por la responsabilidad social evidente y trascendente que significa este rol. Para lo anterior, el trabajo profesional debe poseer la experiencia y rigurosidad científica en los métodos que se aplican, es decir, debe existir un adecuado manejo de la técnica que se utilice, basándose en la evidencia empírica y científica.

La exploración física y el registro de evidencia (por ejemplo: fotos) deben ser realizados de manera inmediata en todo caso que existan lesiones agudas presentes o, bien, si la perpetración del delito ocurrió dentro de las 72 horas previas. De no ser así, se sugiere postergar el examen a la instancia más próxima acordada, en la cual se cuente con un equipo entrenado en estos procedimientos.

**2<sup>a</sup> sugerencia. Evaluar indicación de toma de muestras para los estudios microbiológicos, tales como frotis, flujos y cultivos de secreción vaginal (cultivo corriente, gonorrea, Chlamydia, vaginosis bacteriana)**

## Evaluación de identificación de ITS en menores de edad

Aproximadamente 5% de los niños víctimas de algún delito sexual adquiere una infección de transmisión sexual (ITS) y la identificación de alguna de ellas en menores prepúberales, más allá del período neonatal, sugiere que han sido víctimas de abuso sexual.

La data del delito es importante para la toma de muestra, ya que si la exposición inicial es reciente, los agentes infecciosos adquiridos no han producido una concentración suficiente de organismos para tener resultados positivos. Una visita de seguimiento aproximada de dos semanas después de la exposición sexual más reciente puede incluir un nuevo examen físico y la recolección de una nueva muestra. Si el o la menor fue abusado por un período prolongado o ha transcurrido una cantidad sustancial de tiempo entre el último episodio de sospecha de abuso y la evaluación médica, un solo examen puede ser suficiente.

La significación médico legal de una infección que podría haber sido adquirida de forma sexual y las medidas recomendadas en relación con la denuncia de sospecha de violencia sexual infantil varían según el organismo específico identificado (Tabla 8-3).

**Tabla 8-3. ITS en menores de edad, evidencia médica legal y recomendación de denuncia**

ITS	Evidencia de AS	Acción sugerida
Gonorrea	Diagnóstica	Denunciar
Sífilis	Diagnóstica	Denunciar
VIH	Diagnóstica	Denunciar
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Diagnóstica	Denunciar
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Alta sospecha	Denunciar
Condiloma acuminado	Sospecha	Seguimiento médico en primera instancia
Herpes genital	Sospecha	Denunciar
Vaginosis bacteriana	No concluyente	Seguimiento médico

La regla general de que las infecciones de transmisión sexual más allá del período neonatal son la evidencia de abuso sexual tiene excepciones. En el caso de gonorrea, sífilis y condiloma (verrugas anogenitales), se debe descartar la transmisión vertical. En este último caso existe evidencia que sería sospechoso de abuso sexual cuando están presentes en niños mayores de 3 años. En VIH, descartar la transmisión perinatal o por transfusión. En el caso de herpes genital, si no existe historia de autoinoculación.

El examen físico y toma de muestra de los niños evaluados por delito sexual debe llevarse a cabo de una manera diseñada para minimizar el dolor y el trauma para el niño. La recolección de muestras vaginales en las niñas prepúberes puede ser muy incómoda y debe ser realizada por un médico con experiencia para evitar el trauma psicológico y físico de la niña. La decisión de obtener muestra de flujo genital o anal para evaluar la presencia de una infección de transmisión sexual debe hacerse caso a caso. En la Tabla 8-4 se exponen algunas situaciones de alto riesgo de una infección de transmisión sexual y constituye una importante prueba médica legal.

Si un niño tiene signos o alguna evidencias de una infección que puede transmitirse por vía sexual, se deben tomar muestras para otras infecciones frecuentes antes de iniciar cualquier tratamiento, ya que pudiera interferir con el diagnóstico de las otras infecciones de transmisión sexual.

Durante el examen inicial y el de seguimiento a las dos semanas (si procede) se debe realizar:

- La inspección visual de la zona oral, genital, perianal. Observar presencia de flujo genital, su olor, color, también sangrado, irritación, verrugas y lesiones ulcerosas. Se deben obtener muestras de todas las lesiones vesiculares o ulcerosas genitales o perianales compatibles con herpes genital, y luego se envía para hacer un cultivo viral.
- Recoger muestra para *Neisseria gonorrhoeae* en cultivo de la faringe y el ano en niños y niñas; la vagina en las niñas y la uretra en los varones. Muestras cervicales no se

**Tabla 8-4.** Situaciones de alto riesgo de ITS que sugieren toma de exámenes microbiológicos en pacientes víctimas de violencia sexual

El menor tiene o ha tenido signos o síntomas de una ITS, incluso en ausencia de sospecha de abuso sexual, como secreción vaginal o dolor, comezón o mal olor genital, presencia de úlceras genitales u otras lesiones.
Un agresor sospechoso es conocido por tener una ITS
Un hermano u otro niño o adulto en el hogar o el entorno inmediato del niño tiene una ITS
El paciente o alguno de los padres solicita las pruebas microbiológicas y serológicas
Hay evidencia presente de penetración genital, oral o anal o la eyaculación

recomienda para las niñas prepúberes. Las muestras de la vagina, la uretra, la faringe o del recto deben enviarse en medios selectivos para el aislamiento de *N. gonorrhoeae*.

- Los cultivos para *Chlamydia trachomatis* en muestras obtenidas por el ano en los niños y niñas y de la vagina en las niñas. La probabilidad de recuperar *C. trachomatis* de la uretra de niños prepúberes es demasiado bajo para justificar el trauma implicado en la obtención de una muestra intrauretral. Sin embargo, una muestra del meato debe ser obtenida si la secreción uretral está presente. Muestras faríngeas para *C. trachomatis* no se recomiendan para niños de ambos性, ya que el rendimiento es bajo, y la infección perinatal adquirida puede persistir más allá de la infancia. Se pueden utilizar los sistemas de cultivo estándar para el aislamiento de *C. trachomatis* y reacción de polimerasa en cadena (PCR) para la detección en muestras vaginales o urinarias en las niñas.
- Tomar cultivo en fresco de una muestra de exudado vaginal para la evaluación de infección por *Trichomonas vaginalis* y vaginosis bacteriana.

La biología molecular (reacción de polimerasa en cadena) se puede utilizar como una alternativa para las muestras vaginales o en orina de mujeres, mientras que el cultivo sigue siendo el método preferido para las muestras de secreción vaginal, uretral u orina de menores, así como para las muestras extragenitales (faringe y recto) de todos los menores. Todas las muestras positivas deben ser conservadas para pruebas adicionales. En Chile, deben ser reanalizadas en el Instituto de Salud Pública, para corroborar el diagnóstico, debido a las consecuencias jurídicas y psicosociales de un diagnóstico falso positivo en estos casos.

### Evaluación de identificación de ITS en adolescentes y adultas

El examen inicial en este grupo de pacientes debe incluir la PCR para *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. Estas pruebas deben tomarse independiente de los sitios o intento de penetración. Además de muestra de flujo vaginal, mediante un hisopo vaginal para examen de frotis al fresco y cultivo para la infección por *Trichomonas vaginalis*. Al mismo tiempo se puede evaluar vaginosis bacteriana (VB) y candidiasis.

#### 3<sup>a</sup> sugerencia. Indicación de tratamiento antibiótico profiláctico para ITS

### Tratamiento antibiótico profiláctico para ITS en menores de edad

El Centro de Prevención y Control de Enfermedades (CDC), de Estados Unidos, recomendó el 2010, cubrir gonorrea, Chlamydia y tricomonas, no obstante en nuestro país se ha planteado cubrir además la sífilis, con tasa de 20,1 por 100.000 habitantes para el 2007 y una distribución etaria prevalente entre los 20 y 34 años.

La infección por gonorrea, Chlamydia, tricomonas, sífilis y vaginosis bacteriana se puede prevenir al administrar a la víctima menor de edad, adolescentes y adultos/as la asociación de los antibióticos mostrados en las Tablas 8-5, 8-6 y 8-7.

#### 4<sup>a</sup> sugerencia. Evaluar indicación de solicitud de estudio serológico VDRL, antígeno de superficie de hepatitis B y HIV

La sífilis, la hepatitis B, el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y la gonorrea son infecciones de transmisión sexual de notificación obligatoria en Chile. En menores de edad las decisiones con respecto a realizar pruebas serológicas deben hacerse sobre una base individual. Es posible realizar recolección de muestras de suero para

**Tabla 8-5. Tratamiento antibiótico profiláctico para niños/as víctimas de violación**

Antibiótico	Dosis	Vía administración
Ceftriaxona	20 a 80 mg por kg de peso, no sobrepasando los 250 mg en dosis única	Intramuscular
Azitromicina (alternativas eritromicina)	20 mg / kg, en dosis única, dosis máxima 1 gramo 50 mg / kg VO cada 6 horas, durante 10 a 14 días (dosis máxima 2 gramos)	Oral
Metronidazol	15 mg/kg por 7 días, cada 8 horas, durante 7 días (dosis máxima 2 g)	Oral

**Tabla 8-6.** Tratamiento antibiótico profiláctico para ITS en adolescentes y adultas

Antibiótico	Dosis	Vía administración
Ceftriaxona (alternativa es ciprofloxacino)	250 mg en dosis única 500 mg en dosis única	Intramuscular Oral
Azitromicina (alternativa es doxiciclina)	1 g en dosis única 100 mg, 2 veces al día durante 7 días	Oral Oral
Metronidazol	2 gramos en dosis única	Oral

**Tabla 8-7.** Paciente embarazada

Antibiótico	Dosis	Vía administración
Ceftriaxona	250 mg en dosis única	Intramuscular
Eritromicina	500 mg cada 6 horas, durante 7 días	Oral
Metronidazol	2 gramos en dosis única (durante el primer semestre)	Oral
Penicilina G benzatínica	2,4 millones de unidades	Intramuscular

evaluar anticuerpos para *Treponema pallidum* y VHB y VIH. En adolescentes y adultos/as, el examen serológico debe incluir una muestra de suero para la evaluación inmediata de la infección por hepatitis B, sífilis y VIH.

La solicitud de serología para VIH en nuestro país se reserva para casos donde existen antecedentes de agresión sexual con penetración vaginal o anal, contacto directo de mucosas con fluidos corporales del agresor, en casos de agresores múltiples, en casos con lesiones presentes en las mucosas de la víctima o del agresor, en casos de hombres que tienen sexo con hombres, en casos de uso de drogas inyectables, cocaína, crack u otras, y en presencia de signos clínicos sugerentes de infección por VIH.

Hay que considerar que algunas circunstancias específicas en una agresión sexual, tal como el sangrado (que a menudo acompaña al trauma), puede aumentar el riesgo de transmisión del

VIH en los casos de penetración vaginal, anal u oral. El sitio de la exposición al eyacular, la carga viral en semen y la presencia de una infección de transmisión sexual o lesiones genitales en el agresor o en la víctima, también podría aumentar el riesgo de contraer el VIH.

**5<sup>a</sup> sugerencia. Evaluar indicación de vacuna contra hepatitis B**

En Chile, el virus de la hepatitis B (VHB) es considerado de baja endemidad, respaldado por los resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010, donde la prevalencia poblacional de VHB fue de 0,15% (IC 95%: 0,04-0,53).

En 1991, la OMS recomendó la inclusión de la vacuna frente al virus de la hepatitis B en todos los programas de inmunización. En nuestro país,

en 1990, se inició la vacunación al personal de salud y a partir de abril de 2005, se incluyó la vacuna antihepatitis B en el Programa Nacional de Inmunizaciones para todos los recién nacidos. Por lo que no tendría indicación en víctimas de agresiones sexuales agudas menores de 8 años.

Existe evidencia de que es posible prevenir una posible infección por VHB, en caso de agresión sexual aguda, pero su indicación debe ser valorada caso a caso por el especialista. La persona agredida, que acepte su administración, debe ser informada de la necesidad de recibir la vacuna antes de 7 días posteriores a la agresión, como también de sus posibles reacciones adversas y de la continuidad en el control para completar las dosis de la misma.

#### **6<sup>a</sup> sugerencia. Evaluar indicación de terapia antirretroviral profiláctica para HIV**

En Chile, la epidemia se inicia en 1984 con la detección de seis casos en hombres en la región central del país. En 1985, se notifica el primer caso en una mujer. Según datos del Ministerio de Salud, entre 1990 y 2009 han muerto 6.229 personas por sida y se han notificado 24.014 casos de VIH/sida hasta el 2010. Aproximadamente la mitad de los casos están notificados como sida y la otra mitad como VIH. Desde el inicio de la epidemia en Chile en 1984 hasta el 2010, la tasa de notificación ha ido en aumento, entre 0,1 a 4,1 casos por 100.000 habitantes.

A pesar de que el riesgo real de infección con VIH por una exposición sexual es bajo, el contexto y las características de los sucesos de violencia sexual pueden ofrecer condiciones para que este riesgo se vea incrementado. En el sexo consentido, el riesgo de transmisión del VIH por coito vaginal es de 0,1%-0,2% (exposición de mediano riesgo) y para las relaciones sexuales anales receptivas, de 0,5% a 3% (exposición de alto riesgo). La posibilidad de transmisión del VIH a través del sexo oral es de modo sustancial menor y se considera de bajo riesgo.

Las evidencias indirectas sobre los posibles beneficios del uso de fármacos, el alto costo de estos, los posibles efectos adversos, la baja adherencia al tratamiento, la percepción de riesgo y las repercusiones individuales emocionales y sociales asociadas a este tema hacen recomendable sistematizar la atención de las personas que han sufrido una violación, para prevenir el riesgo de infección por VIH.

Los datos sobre la eficacia y seguridad de la terapia retroviral (TRV) en menores y adultos agredidos sexualmente son insuficientes, aunque se ha descrito que disminuye de manera significativa el riesgo de infección en casos de transmisión percutánea con agujas infectadas y por transfusiones.

El tratamiento es bien tolerado por lactantes, prescolares y escolares (con y sin infección por VIH). Los menores tienen un mínimo riesgo de reacciones adversas graves, ya que el tiempo recomendado para la profilaxis es breve. El beneficio potencial de tratar a un niño abusado sexualmente debe ser mayor que el riesgo de las reacciones adversas. Si el niño parece estar en riesgo de transmisión del VIH, se debe discutir la indicación de la TRV con el/los cuidador(es), incluyendo su toxicidad y desconocida eficacia.

Luego de la indicación de estudio serológico basal para HIV, el tratamiento profiláctico inmediato post exposición con zidovudina es el que ha demostrado menor riesgo de adquirir VIH. En Chile, el esquema profiláctico medicamentoso que se sugiere es biasociado y debe proporcionarse por 4 semanas, independiente del resultado del examen de HIV basal, e incluye zidovudina (AZT) 300 mg, 1 comprimido 2 veces al día, más lamivudina (3 TC) 150 mg, 1 comprimido 2 veces al día.

La iniciación de la terapia para prevenir el VIH debe ser tan pronto como sea posible y no más allá de transcurridas 72 horas después de la agresión, para aumentar el posible beneficio. El tratamiento debe indicarse e iniciarse en el servicio de urgencia. Luego ser indicado el tratamiento completo por un especialista en infectología.

En relación al período de ventana, depende de la sensibilidad de los exámenes serológicos utilizados. En la actualidad el período máximo de tiempo en Chile alcanza a los 3 meses. Las técnicas de tamizaje más usadas con frecuencia corresponden a enzimoinmunoensayo (ELISA), con técnicas de tercera generación que permiten detectar todas las clases de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM).

#### **7<sup>a</sup> sugerencia. Evaluar indicación de vacuna para el virus papiloma humano**

Como forma parte del programa nacional de vacunación en muchos países, la normativa internacional no la considera de manera directa, como parte del manejo en paciente con agresión sexual aguda. En Chile todavía no forma parte del programa nacional de inmunizaciones. Su indicación debe ser valorada caso a caso, por el especialista. El Instituto de Salud Pública (ISP) aprobó la vacuna cuadrivalente antivirus papiloma humano, en niñas y mujeres de 9 a 45 años, desde hace ya varios años y recientemente se ha autorizado también su uso en niños y hombres de 9 a 26 años, para la prevención de verrugas genitales y cáncer de ano.

La vacuna cuadrivalente es útil para la prevención del cáncer cervical, hasta en 70%, causados por VPH tipos 16 y 18. Apropiada para prevenir el contagio de hasta 90% de las verrugas genitales. Y conveniente para prevenir las lesiones precancerosas o displásicas causadas por los serotipos VPH 6, 11, 16 y 18; tales como neoplasia intraepitelial de la vulva, neoplasia intraepitelial de la vagina, neoplasia intraepitelial cervical grado 2 y 3, hasta en 50% y neoplasia intraepitelial cervical grado 1, hasta en 35%.

#### **8<sup>a</sup> sugerencia. Evaluar indicación de anticoncepción de emergencia**

La probabilidad de embarazo espontáneo después de una relación sexual sin protección varía según el día del ciclo menstrual en que ocurre: 15% si ocurre 3 días antes de la ovulación; 30% si ocurre 2 días antes; 12% si ocurre en el día de la ovulación; y cercano al 0% si ocurre después de la ovulación.

Cuando las relaciones sexuales son entre parientes, existe un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas menores, mayores y de retardo mental en el recién nacido, en comparación con la población general de progenitores no consanguíneos. Todas las personas son portadoras de genes nocivos, la mayoría de los cuales son recesivos y no se expresan. En casos de incesto por agresión sexual aguda, el riesgo puede aumentar hasta en 50% si se trata de familiares de primer grado, es decir, padre-hija, hermano-hermana.

Si la víctima es una adolescente en etapa reproductiva, tiene derecho a ser informada de manera adecuada, que existe una forma efectiva y segura de prevenir un embarazo no deseado como producto de la agresión aguda, para que decida de modo libre si utilizarla o no.

La anticoncepción hormonal de emergencia (AE) es un método que se usa de acuerdo a un protocolo validado en términos científicos, después de una relación sexual sin protección, para prevenir un embarazo no deseado. Esta forma de anticoncepción de emergencia cuenta con un registro sanitario en muchos países y de igual modo posee registro sanitario vigente en nuestro país desde el 2001, en el caso del levonorgestrel de 0,75 mg.

Los métodos hormonales utilizados son píldoras de progestina pura que contienen levonorgestrel y píldoras combinadas que contienen etinilestradiol (EE) y levonorgestrel (método de Yuzpe).

**Píldoras de progestina pura.** Es el método de elección porque es más efectivo y tiene menos efectos secundarios. Se administran dos dosis de 750 mcg de levonorgestrel (LNG), separadas por 12 horas, 1 pastilla cada vez. En Chile, este

producto fue aprobado por el Instituto de Salud Pública el 2004. Si no se dispone de este producto, puede usarse levonorgestrel 30 microgramos y, en este caso, se administran 25 pastillas cada vez (750 mcg).

**Píldoras combinadas.** Se administran dos dosis de 100 mcg de etinilestradiol más 500 mcg de levonorgestrel, separadas por 12 horas. No existe en el país un producto registrado con esta formulación. En la práctica, se indican 4 pastillas (por cada dosis) de anticonceptivos orales con bajo contenido de etinilestradiol y levonorgestrel.

- **Mecanismo de acción:** depende de la fase del ciclo en que se use la anticoncepción hormonal de emergencia. Puede inhibir la ovulación, alterar el moco cervical, alterar el transporte de gametos e inhibir la fecundación. No inhibe la implantación. Los preparados usados no son efectivos si ya ha ocurrido la fecundación. Por lo tanto, no son abortivos.
- **Administración:** la anticoncepción de emergencia debe usarse dentro de las 72 horas de la relación sexual sin protección. Ambos métodos tienen su máxima efectividad –casi 100%– si se administran dentro de las primeras 24 horas. Por esta razón, es la primera medida preventiva a usar después de una violación.
- **Eficacia anticonceptiva:** la tasa de embarazos es entre 1 y 3 de cada 100 mujeres expuestas. El levonorgestrel es más efectivo que el régimen de Yuzpe y con él se evita alrededor de 85% de los embarazos. Cuando se usa el método de Yuzpe se evita alrededor de 60% de los embarazos que se habrían producido al no usar anticoncepción de emergencia.

**9<sup>a</sup> sugerencia. Derivación interdisciplinaria.** Considerar ginecología infantojuvenil, pediatría, obstetricia, infectología, salud mental, asistencia legal y/o asistencia social

Al completar el examen médico pericial, la paciente debe ser derivada a ginecología infantojuvenil o ginecólogo, infectología, salud mental, asistencia social, de acuerdo a cada caso. La terapia psicológica reparadora, tanto a nivel personal como familiar y social, resulta un pilar innegable y debe ser iniciada lo antes posible.

La derivación debe ser personalizada, informando y explicando las características, dirección, horarios –sugiriendo cuándo puede acudir– del servicio público o privado, centro, organización social, o institución que corresponda.

La labor de los centros de atención públicos y privados es muy importante en estos casos no solo por la responsabilidad social que conlleva su atención, sino también porque una primera atención de calidad asegura mejores resultados para el proceso investigativo y disminuye la victimización de la persona afectada.

La creación de un comité interdisciplinario en cada centro promueve la capacitación entre los profesionales y mejora el estándar de atención. El manejo multidisciplinario resulta fundamental para mejorar el pronóstico de estas pacientes a mediano y largo plazo.

#### 10<sup>a</sup> sugerencia. Controles y seguimiento

El examen de infección de transmisión sexual se puede repetir a las 1-2 semanas de la exposición, ya que los agentes infecciosos adquiridos durante la agresión sexual podrían no detectarse en los exámenes tomados en la primera evaluación. Si el tratamiento profiláctico fue proporcionado, las pruebas deben repetirse si el/la paciente refiere síntomas. Si no se indicó tratamiento profiláctico, el control y exámenes deben realizarse a la semana.

Si se considera tratar al paciente con terapia retroviral, se debe realizar el control y seguimiento en infectología adulto o infantil, según sea el caso, durante la primera semana luego del inicio. Se recomienda tomar un hemograma previo al comienzo de la terapia retroviral.

Si los resultados iniciales fueron negativos, las pruebas microbiológicas y serológicas pueden ser repetidas a las 6 semanas, 3 meses y 6 meses.

Se debe tener claro que el seguimiento en las pacientes víctimas de agresión sexual es difícil, ya que acuden con poca frecuencia a los controles médicos.

### Lecturas recomendadas

- Bennett R et al. Genetic counseling and screening of consanguineous couples and their offspring: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J of Genetic Counseling*. 2002; 11 (2).
- Braid P, McGillivray B. Children of incest. *The Journal of Pediatrics*. 1982; 101 (5): 854-857.
- Carole J, James E and Committee on Child Abuse and Neglect. The Evaluation of Children in the Primary Care Setting When Sexual Abuse is Suspected. *Pediatrics*. 2013; 132: e558.
- CDC Case-control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood. France, United Kingdom and United States, January 1988, August 1994. *MMWR*. 1995; 44: 929-933.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HPV Vaccination. <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hpv/default.htm>
- González E, Montero A, Martínez V et al. Características y consecuencias de las agresiones sexuales en adolescentes consultantes en un centro de salud sexual y reproductiva. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2012; 77(6): 413-422.
- Infección por VIH. Comisión Nacional del SIDA, Ministerio de Salud, 2000.
- Instituto de Salud Pública. Ministerio de Salud. Folleto de Información al profesional. Vacuna.
- Instituto de Salud Pública. Ministerio de Salud. Resultados confirmación de infección por VIH, Chile 2009-2012. Boletín Vol. 2, N° 6, Mayo 2012.
- Ministerio de Salud. Informe Hepatitis B. 2011.
- Molly C, Adam J, Kathi L et al. Has this prepubertal girl been sexually abused? *JAMA*. 2008; 300 (23): 2779-2792.
- Montoya D, Díaz R, Reyes F et al. Documento: Peritaje médico legal en delitos sexuales: una pauta práctica para su correcta realización. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2004; 69 (1): 55-59.
- Norma de Manejo Post Exposición Laboral a Sangre en el Contexto de la Prevención de la infección VIH.
- Normativa Técnica Pericial Agresiones Sexuales. Diario Oficial. Noviembre 2010.
- Sinclair K, Woods Ch and Sinal S. Venereal Warts in Children *Pediatrics in Review*. 2011; 32; 115.
- Tetravalente Anti Virus Papiloma Humano. [http://www.ispch.cl/sites/default/files/u7/B-1970-07\\_0.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/u7/B-1970-07_0.pdf)
- Wilcox A et al. Likelihood of conception with a single act of intercourse: providing benchmark rates for assessment of post-coital contraceptives. *Contraception*. 2001; 63 (4): 211-215.

## Capítulo 9

# TRASTORNOS DEL ÁNIMO ESPECÍFICOS DE LA MUJER

LUIGI ACCATINO S., SOFÍA IHLE S. Y MATÍAS GONZÁLEZ T.

### DEPRESIÓN POSTPARTO

La depresión es dos veces más frecuente en mujeres, y es la etapa reproductiva (25-45 años) el período de mayor vulnerabilidad para el inicio o recurrencia de trastornos del ánimo. La depresión postparto (DPP), como lo dice su nombre, se define por presentar un episodio depresivo en después del parto, el cual ocurre de manera temporal durante los 12 primeros meses posteriores a aquel. A pesar de que la maternidad ha sido mitificada como un período de bienestar emocional, el conjunto de trastornos anímicos postparto representan su principal causa de morbilidad.

La depresión postparto parece ser una condición universal, con cifras de prevalencia similares en diferentes países. En un metaanálisis de 59 estudios encontraron una prevalencia general de depresión postparto del 13% (IC 12,3-13,4). En Chile, se ha reportado una prevalencia de 10,2%, pero en un estudio prospectivo realizado en nuestro centro 28,7% de las puérperas presentó puntajes elevados en la escala de Edimburgo entre las 8 y 32 semanas de postparto.

Al igual que la depresión mayor, la depresión postparto genera un sufrimiento y una limitación funcional importante en la mujer; además, ocurre en un momento en que esta tiene gran responsabilidad al cuidado del lactante, generando consecuencias muy complejas. A nivel de parentalidad, una revisión sistemática sugiere un impacto negativo de la en la lactancia materna

con menores tasas de iniciación, continuación y exclusividad. Las madres con síntomas depresivos tienen menor asistencia a controles del niño e inmunizaciones, y se ha asociado a mayor riesgo de cometer negligencias y abusos hacia sus hijos. En relación a las consecuencias para el bebé, la depresión postparto se ha asociado a un mayor riesgo de psicopatología y a nivel cognitivo está bien establecido que predice un menor desarrollo del lenguaje y coeficiente intelectual. La temporalidad y duración parecen ser críticos en el impacto en estas áreas, lo que destaca la importancia de la detección precoz y un tratamiento oportuno. Una revisión de 20 estudios publicados entre 1982 y 2002, mostró que entre 30% y 54% de las mujeres con depresión postparto continuaba deprimida a los 6 meses y 13% después de 2 años. A pesar de estas evidencias y de que existen tratamientos farmacológicos y psicológicos eficaces, la proporción de mujeres embarazadas y puérperas remitidas para evaluación y tratamiento psiquiátrico no alcanza el 20% de las afectadas. Además del sufrimiento generado a la madre y las consecuencias negativas para el desarrollo del niño, el costo de la atención madre e hijo en la depresión postparto se incrementa en 120%.

Se han descrito y agrupado según fuerza de asociación factores de riesgo específicos para el desarrollo de la depresión postparto. Con una moderada a alta, se encuentra la historia personal

de depresión, ansiedad y depresión durante el embarazo, neuroticismo, eventos vitales estresantes (incluyendo aquellos relacionados con la maternidad), bajo apoyo social y dificultades maritales. Con una asociación leve, se halla el nivel socioeconómico, estar soltera, embarazo no deseado, complicaciones obstétricas y el temperamento difícil del lactante.

### **Manifestaciones clínicas y diagnóstico diferencial**

La depresión postparto se manifiesta de manera similar a otros episodios depresivos unipolares, caracterizándose por un cuadro sostenido de tristeza, anhedonia, anergia, alteraciones en sueño, apetito, baja en libido, fallas de concentración y cogniciones negativas. De modo característico las depresiones postparto suelen ir acompañadas de mayor irritabilidad, síntomas ansiosos y cogniciones depresivas centradas en la maternidad, como sentirse sobrepasada o incapaz, culpa o vergüenza por haber fracasado como madres. En su evolución pueden surgir ideas de muerte, ideación suicida o de agredir al recién nacido. Estas ideas por lo habitual tienen un carácter intrusivo y son consideradas como inaceptables (egodistónicas), por lo que generan gran sufrimiento en la madre, así que siempre deben ser exploradas. La presencia de síntomas psicóticos, tales como conductas bizarras, desorganización, alucinaciones e ideas delirantes, se considera una urgencia psiquiátrica, con alto riesgo para la madre y el recién nacido.

La depresión postparto debe ser distinguida de los síntomas físicos que pueden ser normales tras el nacimiento del bebé. Las dificultades en el sueño son frecuentes en el postparto y pueden distinguirse preguntando si la madre es capaz de dormir una vez que el bebé logra conciliar el sueño. La fatiga o cansancio es frecuente, pero no debiera obligarla a permanecer acostada. La falta de apetito en los cuadros depresivos suele ir acompañada de una baja de peso significativa y por una incapacidad para disfrutar la comida. Otro elemento distintivo es la tristeza como

emoción predominante y la disminución en la capacidad hedónica.

La disforia postparto o *baby blues* es una condición transitoria que ocurre entre 40% y 80% de las mujeres y se caracteriza por síntomas depresivos leves, ansiedad, irritabilidad, labilidad emocional, fallas de concentración e insomnio. Estos síntomas suelen iniciarse a los dos a tres días del postparto y se resuelven en forma espontánea en las primeras dos semanas. Al ser una condición leve y transitoria no requiere tratamiento, pero dada su alta frecuencia resulta fundamental educar a las mujeres sobre posibles cambios anímicos normales en el postparto y su evolución.

### **Tamizaje**

Se sugiere realizar en forma rutinaria tamizajes dirigidos a detectar la depresión después del nacimiento del bebé, aunque no reemplazan la evaluación clínica que debe efectuar el equipo a cargo. El test más utilizado para esta finalidad es la Escala de Depresión Post Parto de Edimburgo, que se encuentra validado y traducido a múltiples idiomas. Es un test de autorreporte de 10 ítems, en los que se puntuá entre 0 y 3 puntos, con un máximo de 30 puntos, y con un punto de corte de 12 o más puntos para sospechar la depresión. Para esta escala se describe un valor predictivo positivo entre 25% y 78%, una sensibilidad y especificidad entre 80% y 90%. En Chile, se encuentra validada con una sensibilidad de 100%, especificidad de 80% y un valor predictivo positivo de 37%, utilizando un corte de 10, y se aplica en forma rutinaria a los 2 y 6 meses del alumbramiento.

Al ser un instrumento de tamizaje, en caso de un resultado sospechoso de depresión postparto se debe realizar una entrevista dirigida y un adecuado examen mental para hacer el diagnóstico.

### **Prevención**

Existen estudios dirigidos a evaluar la eficacia de las estrategias psicosociales y farmacológicas para la depresión postparto. Un estudio ha demostrado utilidad en el uso de inhibidores

selectivos de la recaptación de serotonina (sertralina) en su prevención en pacientes de alto riesgo, observando tasas de forma significativa más bajas en el grupo con antidepresivo, aunque con un muy bajo número de participantes. Dentro de las intervenciones psicosociales existe buena evidencia para recomendar la psicoterapia interpersonal, visitas domiciliarias profesionales o intervenciones de apoyo telefónico.

En la práctica clínica recomendamos que los pacientes que han presentado episodios depresivos severos previos o depresiones postparto recurrentes reciban tratamiento farmacológico inmediato luego del alumbramiento con el medicamento que ha sido eficaz en los episodios previos o una alternativa segura en lactancia. En pacientes que presentan factores de riesgo significativos para depresión postparto o que han tenido episodios depresivos previos que no han requerido tratamiento farmacológico o han sido tratadas con psicoterapia, sugerimos psicoterapia o realizar un seguimiento cercano para detectarla de modo precoz e iniciar un tratamiento oportuno.

Se han realizado estudios utilizando tratamiento hormonales y suplementos nutricionales como selenio, ácido docosahexanoico y eicosapentanoico, sin evidencia aún como para ser recomendados en la prevención de la depresión postparto.

## Tratamiento

En pacientes con cuadros depresivos leves a moderados, es decir, con síntomas que no limitan severamente su funcionalidad, que no están acompañados de síntomas ansiosos o irritabilidad importantes, que no han presentado ideación suicida, ideas de agredir a su bebé o síntomas psicóticos, el tratamiento de elección es la psicoterapia, en especial para evitar la exposición neonatal a psicofármacos. El uso de antidepresivos es una alternativa razonable en estos casos cuando no es posible el acceso a psicoterapia, por preferencia de la paciente o por antecedente de buena respuesta previo. Existe buena evidencia para la psicoterapia interpersonal y cognitivo

conductual para la depresión postparto y para la depresión unipolar en general.

En pacientes con cuadros depresivos moderados a severos recomendamos, de estar disponible, la derivación a psiquiatría y el inicio de antidepresivos. Existen escasos estudios que avalen el uso de antidepresivos específicos en depresión postparto, por lo que las recomendaciones se extrapolan principalmente de la experiencia en depresión unipolar. Hay evidencia de seguridad en el uso de antidepresivos en lactancia, siendo la mayoría de los nuevos antidepresivos con frecuencia indetectables en la lactancia materna, por lo que la indicación es su mantención. Recomendamos utilizar de primera línea un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), dado su perfil de seguridad y buena tolerancia. La sertralina y la paroxetina serían aquellas con menor paso a la leche materna, por lo que serían la alternativa de elección, mientras que la fluoxetina y el citalopram tendrían una mayor tendencia a acumularse en el lactante; sin embargo, esto no contraindica su uso en particular si han sido efectivas durante el embarazo o episodios previos. Siempre que utilicemos un antidepresivo debemos realizar primero una apropiada psicoeducación, para una toma que involucre al paciente e idealmente a su pareja, con posterioridad un adecuado seguimiento y titular el tratamiento hasta lograr la eutimia.

En pacientes que presenten síntomas ansiosos importantes o marcado insomnio asociado es posible indicar en forma conjunta una benzodiazepina o un inductor del sueño. La alternativa de elección en lactancia es el lorazepam, ya que presenta vida media más corta y no tiene metabolitos activos que puedan acumularse en el lactante. Siempre se deben emplear en las dosis útiles más bajas posibles y por un período breve.

Como medidas generales resulta muy importante educar a la paciente y a sus familiares más cercanos, en especial a la pareja, sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico, recomendar el apoyo en el cuidado del lactante, en particular en las noches, para favorecer el descanso de la paciente.

En casos severos, que se asocian con ideación suicida, ideas de agredir al recién nacido o síntomas psicóticos, deben ser derivadas de urgencia a psiquiatría e indicar acompañamiento continuo por personal debidamente entrenado o familiares responsables hasta ser evaluadas por el especialista y definir un plan de manejo. En casos severos o refractarios a tratamiento, la terapia electroconvulsiva es una buena alternativa, al ser muy eficaz, rápida, segura y compatible con la lactancia materna.

Desaconsejamos el uso de antipsicóticos (por ejemplo, sulpiride) en el manejo de la depresión postparto, la disforia premenstrual y como galactogogo, dada la ausencia de evidencia de efectividad en las dos primeras condiciones, paso a la leche materna e insuficiente constancia de seguridad para el lactante.

## Conclusiones

La depresión postparto es una condición frecuente, que afecta al 13% de las mujeres, se convierte en una de las principales causa de morbilidad en el postparto e impacta de manera negativa al desarrollo del recién nacido. En la actualidad es subdiagnosticada y subtratada, con importantes índices de cronicidad. Resulta fundamental buscarla activamente, realizar tamizajes dirigidos y una adecuada evaluación clínica para diagnosticarla, ya que existen tratamientos farmacológicos y no farmacológicos efectivos, seguros y compatibles con la lactancia materna.

## TRASTORNO DISFÓRICO PREMENSTRUAL

Desde la antigüedad con Hipócrates se ha identificado una relación entre el ánimo y el ciclo menstrual de las mujeres. Sin embargo, solo de manera reciente los avances científicos han permitido postular el concepto de trastorno disfórico premenstrual como una patología en sí misma. Este cambio se genera en base a la

evidencia disponible y se plasma en la actualización del sistema clasificatorio en salud mental DSM5 en el 2012.

## Definición, clínica y diagnóstico

Para hablar de este trastorno debemos referirnos al síndrome disfórico premenstrual, el que se asocia a una alta prevalencia, llegando a afectar con distintas intensidades hasta al 75% de mujeres en edad fértil. Este síndrome se caracteriza por síntomas leve a moderados, de tipo psicológicos, emocionales y físicos. Su inicio empieza en la fase lútea del ciclo menstrual, es decir, dos semanas previas a la menstruación y con términos los primeros días del nuevo ciclo; y no generan un compromiso en la funcionalidad de la mujer.

Por otra parte, el trastorno disfórico premenstrual es un cuadro que comparte la periodicidad y momento del ciclo en que ocurre el síndrome, pero la intensidad de la sintomatología es mayor, llegando a comprometer el funcionamiento basal y calidad de vida de la persona. Esta patología es recurrente y cada mujer tiende a tener síntomas similares de ciclo en ciclo. La principal sintomatología afectiva es la irritabilidad y la disforia, junto a una mayor labilidad, ansiedad, compromiso del estado general, hiperfagia o *craving* por carbohidratos, sumado a molestias somáticas como distensión abdominal, mastalgia y cefalea, entre otros. Los criterios diagnósticos usados en la actualidad son los del DSM5.

La prevalencia del trastorno disfórico premenstrual va entre 2% y 5% de mujeres (PDD and Brain), de inicio alrededor de los 20 años, pero con una latencia de al menos 10 años en la búsqueda de ayuda médica, con mantención de la sintomatología hasta la menopausia.

El diagnóstico de esta patología es clínico y el registro diario de los síntomas, junto a un calendario menstrual, suele ser de gran utilidad para la confirmación diagnóstica. Se necesita que la sintomatología ocurra en al menos dos ciclos sucesivos.

## Fisiopatología

La fisiopatología del trastorno disfórico premenstrual, al igual que la mayoría de las patologías en salud mental, es multifactorial. Se han pesquisado factores genéticos, hormonales, bioquímicos, estructurales y ambientales, aunque no todos con evidencia de peso que las sostenga.

En relación a lo genético, se ha observado una asociación familiar de los síntomas premenstruales, con una tasa de heredabilidad entre el 30% y 80%. Algunos estudios recientes han mostrado variaciones en el alelo del receptor de estrógeno, con genotipo valina/valina para la enzima ceteol-O-metiltransferasa. Pese a no existir marcadores de enfermedad patognomónicos, sí existe una clara asociación temporal con el ciclo menstrual, lo que hace pensar que las variaciones hormonales propias de este se asocian en gran medida a la patología. Sin embargo, no se han observado niveles periféricos diferentes en mujeres con trastorno disfórico premenstrual comparadas con un grupo sin la patología. Lo que habría más bien es una mayor sensibilidad a estas hormonas. Existen otros estudios, mediante neuroimágenes funcionales, que sugieren variaciones en la activación de redes neuronales, metabolismo de la glucosa y concentración de neurotransmisores en mujeres con diagnóstico del trastorno. Respecto a esto último, se ha observado una alteración en los niveles plasmáticos de serotonina durante la fase lútea del período menstrual en mujeres con el trastorno, así como diferencias en el sistema noradrenérgico y GABA. Esto ha inspirado el uso de fármacos con rol serotoninérgico como tratamiento del trastorno disfórico premenstrual.

## Diagnóstico diferencial

Dado el tipo de manifestaciones clínicas que tiene el trastorno disfórico premenstrual, los principales diagnósticos diferenciales son otros cuadros afectivos o ansiosos. En relación a los primeros, es importante distinguir de los cuadros depresivos bipolares, ya que la irritabilidad, disforia y recurrencia de los síntomas pueden ser

similares. No obstante, la asociación clara con el ciclo menstrual y la ausencia de síntomas en el período folicular descartan una bipolaridad.

Asimismo, es importante saber que algunas mujeres con otros cuadros psiquiátricos pueden presentar fluctuación en la intensidad sintomática asociada al ciclo menstrual, y sobre todo fase lútea, aunque en estos casos la clínica no se restringe a este período en particular.

Algunas patologías médicas como endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, alteraciones tiroideas y adrenales, hiperprolactinemia y panhipopituitarismo pueden provocar síntomas similares a los del trastorno disfórico premenstrual.

Otras patologías como la migraña, asma, epilepsia, síndrome de intestino irritable, diabetes mellitus, alergias y enfermedades autoinmunes pueden presentar exacerbación durante la fase lútea del ciclo menstrual.

## Tratamiento

Existen varias alternativas terapéuticas para el manejo del trastorno disfórico menstrual, y varias de ellas con foco en el manejo de los síntomas somáticos, más que en los afectivos.

El uso de anticonceptivos orales (ACO) ha sido un tratamiento muy utilizado para el manejo del trastorno; sin embargo, no existe evidencia que muestre que su uso es mejor que el placebo, generando cambios de modo principal en los síntomas como *craving* por carbohidratos, hiperfagia y acné. No obstante, algunos estudios recientes con anticonceptivos orales específicos que contienen etinil estradiol 20 mcg y drospirenona 3 mg, sí tienen efectividad comparado con el placebo en los síntomas globales del trastorno disfórico premenstrual. La utilización de agonistas de la GnRH produce anovulación mediante el *down regulation* (regulación hacia abajo) de receptores de GnRH, lo cual reduce la secreción de FSH y LH. Esto genera la disminución de los síntomas del trastorno disfórico premenstrual, pero con los efectos no deseados secundarios de bloqueo del eje hormonal, siendo reversibles tras la

suspensión del tratamiento. Por otra parte, no existe una evidencia que avale la suplementación de progesterona a lo largo del ciclo menstrual.

La estrategia con mayor evidencia para el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual es el uso de antidepresivos con efecto serotonínergico. Múltiples estudios han demostrado que los antidepresivos Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotoninina (ISRS) disminuyen la globalidad de los síntomas asociados al cuadro en comparación con el placebo. Se estima que esta tasa de respuesta es similar a la de los cuadros depresivos monopulares, respondiendo a dosis similares. Existen dos formas de usar estos medicamentos, ya sea de manera continua o intermitente. La primera tendría una efectividad mayor, pero más efectos adversos reportados. El uso intermitente consiste en administrar el fármaco las últimas dos semanas previo a la menstruación (fase lútea) y suspenderlo el primer día de esta última. Respecto a cuánto tiempo utilizar este tratamiento, aún no existen estudios clínicos longitudinales a largo plazo, por lo que sigue siendo desconocido. Sin embargo, se sabe que la suspensión del tratamiento provoca, en la mayoría, reaparición de la sintomatología. Otros antidepresivos serotoninérgicos como la clomipramina tendrían un efecto similar a los ISRS.

La utilización de benzodiacepinas en la fase lútea ha demostrado una disminución de la irritabilidad y ansiedad asociados al trastorno, aunque la evidencia no es consistente en demostrar su efectividad. Además del riesgo eventual de desarrollar síntomas de tolerancia, privación y dependencia a futuro.

La psicoterapia de orientación cognitivo conductual igual ha demostrado efectividad en comparación con el placebo, con mejoría en los síntomas y en la calidad de vida de las pacientes.

Una serie de modificaciones en el estilo de vida se han asociado a cambios en los síntomas, a pesar de que la evidencia científica es escasa. Algunas intervenciones son realizar actividad

física moderada y consumo de carbohidratos complejos durante la fase lútea, evitando la ingesta de azúcares refinados y cafeína en el mismo período. Algunos suplementos nutricionales han sido estudiados, con buenos resultados asociados al uso de calcio intermitente (600 mg cada 12 horas) y datos poco consistentes para la suplementación con vitamina B6. El uso de la pimienta de los monjes o también llamado sauzgatillo (*Vitex agnus-castus*) ha demostrado asimismo beneficios en el tratamiento, sobre todo sobre las molestias somáticas.

Otras estrategias que pueden contribuir en el manejo del trastorno son el uso de hierba de San Juan o hipérico, yoga, técnicas de imaginería, acupuntura, luminoterapia, privación de sueño en la fase lútea, entre otras. Sin embargo, se requieren de estudios clínicos de calidad para determinar su efectividad.

## Conclusiones

En conclusión, el trastorno disfórico premenstrual afecta entre 2% y 5% de las mujeres en edad fértil. Su presencia genera deterioro en la calidad de vida y funcionalidad, por lo que su tratamiento se hace muy necesario.

Al momento de enfrentar a una paciente con sospecha de este trastorno, se debe explorar la sintomatología afectiva y somática, la severidad y recurrencia mediante calendarios de síntomas. Al inicio se puede plantear un manejo con psicoterapia, cambios en el estilo de vida, uso de calcio, pimienta de los monjes o sauzgatillo. En caso de que la severidad lo amerite se puede iniciar un ISRS como fluoxetina, sertralina o paroxetina, de manera continua o intermitente en el ciclo. Otra alternativa farmacológica de primera línea es el inicio de anticonceptivos orales que contengan etinil estradiol y drospirenona, en específico.

En resumen, es importante reconocer al trastorno disfórico premenstrual como una entidad clínica diferenciada, con impacto en quienes lo presentan y susceptibilidad a ser tratado.

## Lecturas recomendadas

- Anderson E, Reti IM. ECT in pregnancy: a review of the literature from 1941 to 2007. *Psychosom Med.* 2009; 71: 235.
- American Psychiatric Association. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5; 2013.
- Boyd RC, Le HN, Somberg R. Review of screening instruments for postpartum depression. *Arch Womens Ment Health.* 2005; 8: 141.
- Brand SR, Brennan PA. Impact of antenatal and postpartum maternal mental illness: how are the children? *Clin Obstet Gynecol.* 2009; 52 (3): 441-455.
- Bryant C, Kleinstäuber M, Judd F. Aspects of mental health care in the gynecological setting. *Women's Health.* 2014; 10 (3), 237-254.
- Dennis CL, Dowswell T. Psychosocial and psychological interventions for preventing postpartum depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2:CD001134.
- Epperson N, Steiner M, Hartlage A, Eriksson E, Schmidt P et al. Premenstrual Dysphoric Disorder: Evidence for a New Category for DSM5. *Am J Psychiatry.* 2012; 169 (5): 465-475.
- Epperson N. Premenstrual dysphoric disorder and the brain. *Am J Psychiatry.* 2013; 170 (3): 248-252.
- Goodman JH. Postpartum depression beyond the early postpartum period. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2004; 33 (4): 410-420.
- Goodman SH, Rouse MH, Connell AM, Broth MR, Hall CM, Heuward D. Maternal depression and child psychopathology: a meta-analytic review. *Clin Child Fam Psychol Rev.* 2011; 14 (1): 1-27
- Grace SL, Evindar A, Stewart D. The effect of postpartum depression on child cognitive development and behavior: a review and critical analysis of the literature. *Arch Womens Ment Health.* 2003; 6(4): 263-274.
- Grady-Weliky T. Premenstrual dysphoric disorder. *N Engl J Med.* 2003; 348 (5): 433-438.
- Jadresic E, Araya R, Jara C. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in Chilean postpartum women. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 1995; 16 (4): 187-191.
- Jarvis C, Lynch A, Morin A. Management strategies for premenstrual syndrome/Premenstrual dysphoric disorder. *Ann Pharmacother.* 2008; 42, 967-978.
- McQueen K. The relationship between infant-feeding outcomes and postpartum depression: a qualitative systematic review. *Pediatrics.* 2009. 123 (4): 736-751.
- National Collaborating Centre For Mental Health. Antenatal and postnatal mental health, Clinical management and service guidance. Update 2014. (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg192>)
- O'Hara MW, Swain AM. Rates and risk of postpartum depression – a meta-analysis. *International Review of Psychiatry.* 1996; 8 (1): 37-54.
- Pearlstein T, Steiner M. Premenstrual dysphoric disorder: burden of illness and treatment update. *J Psychiatry Neurosci.* 2008; 33 (4): 291-301.
- Stocky A, Lynch J. Acute psychiatric disturbance in pregnancy and the puerperium. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000; 14 (1): 73-87.
- Werner E, Miller M, Osborne L, Kuzava S, Monk C. Preventing postpartum depression: review and recommendations. *Arch Womens Ment Health.* 2015; 18 (1): 41-60.

## Capítulo 10

# OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA MUJER

MANUEL MORENO G. Y FELIPE POLLAK C.

La obesidad se define como una enfermedad crónica, caracterizada por el aumento patológico de la grasa corporal, asociado al riesgo para la salud.

El riesgo se manifiesta de manera amplia en el concepto de salud, ya que la obesidad afecta en forma severa variados aspectos físicos que comprende una serie de comorbilidades vinculadas a la obesidad, además de aspectos psíquicos y sociales, los cuales en su conjunto determinan un deterioro significativo de la calidad de vida.

La mujer tiene por lo normal una cantidad de grasa corporal mayor que los hombres y una distribución topográfica de la grasa también diferente, determinada en lo primordial por el rol de la maternidad y por la influencia hormonal, resultando en una actividad metabólica diferente, dependiendo de la edad y etapa reproductiva. Esta distribución periférica o femoroglútea de la grasa corporal en la mujer se acompaña de un perfil de comorbilidades diferente al del hombre, con mayor prevalencia de los problemas osteoarticulares y vasculares de extremidades inferiores y menor riesgo de enfermedades cardiometabólicas.

## PREVALENCIA DE OBESIDAD EN LA MUJER

La Encuesta Nacional de Salud de Chile 2009-2010, demostró que el exceso de peso es un problema de salud de alta prevalencia tanto en hombres como en mujeres.

La prevalencia de mujeres con Índice de Masa Corporal (IMC)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  es del 64,3%, valor que varía al 37,7% en el grupo de 15 a 24 años y de 64% en el grupo de 25 a 44 años. Este último grupo, caracterizado por estar en edad fértil, tiene un mayor riesgo de consecuencias negativas en el proceso reproductivo. La obesidad, definida como IMC  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , está presente en el 30,7% de las mujeres y la obesidad mórbida (IMC  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) se presenta en el 3,3% de las chilenas, cifras superiores a sus pares masculinos.

La Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 pudo mostrar, además, que 46,7% de las mujeres presenta obesidad abdominal, según los resultados observados con la medición de la circunferencia de cintura en valor superior a 88 cm (criterio menos exigente de los puntos de corte analizados en la encuesta).

El nivel educacional bajo se asoció de modo significativo a una mayor prevalencia de obesidad, ya que 46,7% de ellas tiene obesidad versus el 30,1% de las pertenecientes al nivel educacional medio y 19% de las del nivel educacional alto.

Las embarazadas también presentan en Chile altas tasas de obesidad, siendo más elevadas a mayor edad. Los datos nacionales muestran que 31,7% de las embarazadas en el grupo etario de 35 a 44 años son obesas.

Es interesante y preocupante observar que muchas mujeres y hombres en Chile tienen una percepción propia de obesidad muy por debajo

de los valores que muestran las estadísticas, por lo cual con probabilidad no lo consideran un problema de salud, retardando un enfrentamiento terapéutico adecuado y precoz.

## Factores etiopatogénicos

**Sedentarismo.** El 92,9% de las chilenas tiene elevados niveles de sedentarismo de tiempo libre, definido como aquellas personas que realizan actividad física menos de 30 minutos al menos tres veces a la semana. Este valor es similar al que se observa en hombres, constituyendo un verdadero desafío nacional lograr que la población de ambos sexos se involucre en actividades de actividad física en forma regular. Lo anterior no es fácil, dado que se requieren políticas nacionales que fomenten tanto las actividades recreativas como el tiempo y los espacios adecuados. Se ha planteado de manera reiterada por diversas sociedades científicas que el cambio debiera comenzar en el período escolar, con un aumento de las horas de clases efectivas de actividad física y la disminución del ausentismo o excusas que presentan las niñas, muchas veces fomentado por sus propios padres.

Por otro lado, existen numerosas barreras que alejan a las mujeres de la práctica regular del ejercicio, tales como el tiempo requerido, el costo asociado, el temor al ridículo, el cuidado que deben prestar a sus hijos y el tiempo que deben dedicar a las tareas domésticas, entre otras.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el sedentarismo se asocia a un mayor riesgo de Resistencia a la Insulina (RI) y de un estado proinflamatorio, determinado en gran parte por las adiponquinas secretadas por el tejido adiposo redundante, tales como el TNF- $\alpha$ , interleukina-6, entre otros, lo que repercute al final en una mala condición física, propensión a la obesidad y una mala condición aeróbica, factores todos que se traducen en un mayor riesgo cardiovascular.

El 28,9% de las mujeres chilenas reúne criterios de diagnóstico de Síndrome Metabólico (SM), según los estándares de la National Cholesterol Education Program Treatment Panel (ATP) III.

Este síndrome reúne al menos tres de cinco condiciones de salud que ponen a la persona en un mayor riesgo de desarrollar diabetes o enfermedad cardiovascular. Las variables incluidas para el diagnóstico son glicemia, triglicéridos, aumento de la circunferencia de la cintura, presión arterial elevada y colesterol HDL bajo. A medida que aumenta la edad, se observa asimismo un mayor número de mujeres portadoras de síndrome metabólico.

**Ingesta calórica excesiva.** Desde el punto de vista termodinámico, la obesidad se desarrolla cuando el ingreso de energía supera al egreso y esto se mantiene en el tiempo. El exceso energético se conserva en nuestro organismo en forma de depósito aumentado de grasa corporal.

El ingreso energético está determinado en lo fundamental por la alimentación. El consumo excesivo de alimentos ricos en calorías se traduce en una condición de balance energético positivo, representando uno de los principales factores ambientales para el desarrollo de la obesidad.

Es preocupante constatar que tan solo el 18,4% de las chilenas presenta un consumo de cinco o más porciones de frutas y verduras al día, lo cual es levemente superior a lo que exhiben sus pares masculinos. Estas cifras están muy por debajo del cumplimiento de las recomendaciones nacionales de alimentación saludable, lo cual está determinado con probabilidad por hábitos, falta de acceso y costos elevados, entre otros.

La ingesta de alimentos ricos en grasas y carbohidratos refinados representa la principal fuente de comidas de alta densidad energética, responsable de la obesidad. La amplia disponibilidad actual de lugares de venta de comida rápida o chatarra ha permitido el acceso fácil de un mayor porcentaje de la población a este tipo de alimentos, en desmedro de alimentos tradicionales de preparación casera. La mayor ingesta energética se ve facilitada además, por una vasta oferta de promociones de aumento de porciones por mínimos costos adicionales para los consumidores.

Los alimentos ricos en grasas son los que aportan un mayor valor energético, dado que cada gramo de grasa aporta 9 kcal. Por lo general, el mayor aporte está dado por grasas saturadas, las cuales se asocian a un mayor perfil aterogénico y a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

La ingesta de carbohidratos parece ser importante en nuestro medio, dado los altos consumos observados en alimentos tales como pan, fideos, arroz y bebidas de fantasía azucaradas, entre otros.

**Consumo de alcohol.** El consumo de bebidas alcohólicas representa un aporte calórico significativo, ya que por cada gramo de alcohol se entregan 7 kcal a nuestro organismo. En general, las chilenas presentan un menor consumo de alcohol que los hombres, excepto en el grupo etario de 15 a 24 años, que llegan a valores superiores a 80 gramos en un día de consumo.

Las estadísticas nacionales muestran que 22,7% de las mujeres consumen alcohol dos o más veces a la semana. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las chilenas consumen en promedio el equivalente a 5,5 litros de alcohol puro al año, lo cual representa el valor más alto para los países de la región. Estas cifras podrían representar un aporte de cerca de 40 mil kcal al año, cifra que si se adiciona a la sobrealimentación determina una mayor propensión para el desarrollo de la obesidad.

**Otros factores ambientales.** Se han identificado numerosos otros factores ambientales que podrían estar involucrados en la etiopatogenia de la obesidad, tales como el uso de fármacos (anticonceptivos, antisicóticos, antidepresivos, glucocorticoides, entre otros), la presencia de factores estresantes, la suspensión del tabaco, los antecedentes de obesidad materna, la malnutrición fetal, etcétera.

**Factores genéticos.** Existen claras evidencias que existen numerosos factores genéticos involucrados en el desarrollo de la obesidad humana. Entre estos, destacan los siguientes hechos:

- La mayoría de los casos de obesidad en humanos es poligénica
- Es difícil distinguir entre el rol de los genes y el ambiente
- Los niños adoptados tienen un IMC más parecido a sus padres biológicos que a sus padres adoptivos
- Gemelos idénticos presentan un IMC similar
- Hay pocos casos en que haya un solo gen involucrado

Entre las raras mutaciones monogénicas descritas en humanos sobresalen la mutación para el gen de leptina, la mutación del gen para el receptor de la leptina, la mutación del gen de la proopiomelanocortina y la mutación del gen para el receptor MC4 (melanocortina).

La implementación temprana de estrategias de prevención de obesidad en hijas de padres obesos tiene un rol de gran importancia, porque el riesgo de desarrollar obesidad puede llegar a cifras cercanas a 80% cuando ambos padres son obesos.

Por último, cabe mencionar que existen descritos alrededor de 30 síndromes genéticos que presentan obesidad como parte del cuadro clínico, con frecuencia acompañados por retardo mental, dismorfias y otras características. El síndrome de Prader Willi es un ejemplo típico de la obesidad sindrómica.

## CARACTERÍSTICAS DE LA OBESIDAD EN LA MUJER

La mayor cantidad de grasa corporal y su distribución topográfica de predominio periférico determinan en la mujer un perfil de riesgo diferente al hombre.

El tejido adiposo es considerado en la actualidad la mayor glándula endocrina de nuestro organismo, ya que es capaz de secretar numerosas adiponectinas con variados roles. Este tejido se puede distribuir en compartimientos subcutáneos o en localizaciones más profundas conocidas como compartimiento visceral, con marcadas

diferencias, entre ellos. La localización subcutánea es la más abundante, en especial en la mujer, presentando una actividad metabólica más lenta que la grasa visceral. Esta última es mucho más activa desde el punto de vista metabólico, ya que presenta una mayor actividad secretoria. Por esta razón, la grasa visceral se asocia a mayor riesgo de enfermedades metabólicas, tales como Diabetes Mellitus tipo 2 (DM tipo 2), dislipidemia e hipertensión arterial esencial (HTA), entre otras.

La distribución femoroglútea de la grasa corporal (obesidad ginoide) caracteriza a la mujer en la edad reproductiva. A pesar de que esta distribución femenina se asocia menos a un riesgo metabólico y a las enfermedades cardiovasculares, puede sin embargo provocar otras consecuencias adversas para la salud: osteoartritis de extremidades inferiores, trastornos vasculares, dolor de pies, edema, etcétera.

La distribución ginoide se determina en términos antropométricos por una medición de la circunferencia de la cintura en valores inferiores a los 88 cm. La postmenopausia modifica de forma significativa el perfil hormonal, provocando un cambio considerable en la distribución de los compartimentos grasos, con un incremento de los depósitos de grasa en la zona abdominal y un mayor perfil de riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares.

### **Obesidad y complicaciones del embarazo**

Dada la alta prevalencia de obesidad de la mujer en edad reproductiva, se espera que un elevado porcentaje de ellas se embarace con exceso de peso. Se han reportado numerosas complicaciones maternas perinatales y para el recién nacido, asociadas al exceso de peso en las embarazadas.

Entre las complicaciones descritas, destacan las siguientes: preeclampsia, diabetes gestacional, mayor tasa de cesáreas, prematuridad, trabajo de parto prolongado o inducido, mayor riesgo anestésico, macrosomía fetal y lactancia inadecuada.

### **Menopausia y obesidad**

El término de la etapa reproductiva de la mujer se asocia a un cambio de composición corporal, con un importante aumento de la grasa abdominal y del peso entre 2 y 4 kilos de peso. Estos cambios estarían condicionados por diversos factores, tales como la disminución de los estrógenos, incremento de andrógenos libres por disminución de la SHBG, mayor ingesta energética, disminución de la actividad física y la reducción del gasto energético. Los cambios descritos aumentan el riesgo cardiovascular en esta etapa de la vida.

Se ha visto que la terapia de reemplazo hormonal en este período de la mujer logra conservar la distribución ginoide de la grasa corporal, disminuyendo así el mayor riesgo asociado a la menopausia.

### **Resistencia a la insulina**

La presencia de obesidad abdominal se caracteriza desde el punto de vista fisiopatológico por la presencia de una resistencia a la insulina, la que se define como una condición en la cual se requiere una concentración de insulina mayor a la normal para producir una respuesta biológica adecuada. Como consecuencia los individuos que la presentan tienen una “hiperinsulinemia compensatoria”.

Existen numerosas técnicas de laboratorio para evaluar la presencia de la resistencia a la insulina, la mayoría de ellas bastante complejas, caras y de aplicación casi siempre en el área de investigación. En la clínica, ha demostrado ser útil la utilización del modelo matemático conocido como HOMA (por su sigla en inglés: *homeostasis model assessment*), que permite determinar el grado de resistencia a la insulina y la función de las células beta mediante las concentraciones de glucosa e insulina plasmática en ayunas, con una buena correlación con el clamp (torniquete) euglucémico hiperinsulínico (método gold standard o regla de oro). Según los datos evaluados en la población chilena, los valores de HOMA superiores a 2,6 se consideran elevados.

A través del empleo del programa computacional HOMA-IR2 se puede determinar de modo adicional la secreción de las células beta, la sensibilidad a la insulina y el nivel de adecuación de la capacidad secretora de las células beta para compensar una determinada resistencia a la insulina.

El empleo del test de tolerancia oral a la glucosa con determinación de insulina no está recomendado, porque a nivel nacional no se ha establecido un punto de corte y presenta alta variabilidad y baja correlación con el *clamp*.

Por último, no están estandarizadas las técnicas para la medición de insulinemia a nivel internacional, presentando diferentes rangos de normalidad, coeficientes de variación y especificidad entre ellas, independiente del laboratorio donde se realicen.

## Consecuencias clínicas de la RI

La resistencia a la insulina se caracteriza por consecuencias clínicas significativas en variadas áreas de la salud. Entre las más destacadas, se mencionan la intolerancia a la glucosa, DM tipo 2, HTA, dislipidemia aterogénica (triglicéridos elevados, colesterol-HDL bajo y partículas de colesterol-LDL pequeñas y densas), disfunción endotelial, esteatosis hepática no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico (SOP) y aumento del riesgo cardiovascular.

El SOP afecta entre 6% y 10% aproximado de las mujeres premenopáusicas, caracterizándose por un perfil clínico androgénico, trastornos menstruales y reducción de la fertilidad. Se asocia con frecuencia a la obesidad, pero hay muchas mujeres de peso normal que lo presentan, lo cual sugiere que la obesidad *per se* no causa este síndrome, sino que exacerba muchos aspectos del fenotipo, en especial los factores de riesgo cardiovascular.

El mecanismo por el cual la resistencia a la insulina se asocia al síndrome de ovario poliquístico está dado por efecto de la hiperinsulinemia sobre la estimulación ovárica en la producción de andrógenos. De manera adicional, la obesidad se caracteriza por presentar un aumento importante

de factores de crecimiento y proinflamatorios que pueden potenciar la producción ovárica de andrógenos o inhibir la aromatización de andrógenos a estrógenos, y una disminución de la secreción hepática de SHBG.

La obesidad se ha asociado también al desarrollo del síndrome de ovario poliquístico, independiente del efecto de la resistencia a la insulina, por mecanismos que incluyen efectos directos en el hipotálamo que alteran la secreción de gonadotrofinas y el metabolismo periférico de los esteroides sexuales.

La obesidad se asocia además a una mala respuesta a los tratamientos de infertilidad y a un aumento de riesgo de las complicaciones durante el embarazo.

La concomitancia de síndrome de ovario poliquístico y obesidad central se asocia a un mayor riesgo cardiovascular, mayor riesgo de síndrome de apnea e hipoapnea obstructiva del sueño (SAHOS), dislipidemia, HTA e infarto al miocardio.

La leptina, hormona secretada en proporción a la cantidad de grasa corporal, tiene un rol importante en el control del peso corporal, además de múltiples otras funciones en el organismo. Su secreción es mayor en las mujeres, y una gran cantidad no se encuentra unida a proteínas, sino que en forma libre. Existe evidencia que la leptina interactúa con el eje hipotálamo, hipófisis y gónada en los humanos. Su producción es estimulada por el estradiol y suprimida por los andrógenos. Se ha demostrado que la leptina acelera la pulsabilidad hipotalámica de la GnRH y estimula la adenohipófisis en la secreción de LH y FSH. Además, se le ha descrito diferentes roles a nivel ovárico, endometrio, placenta y mamas. Concentraciones elevadas de leptina en ovario pueden suprimir la esteroidogénesis en la teca y granulosa del ovario, afectando la producción de estradiol y la maduración del ovocito.

Los datos mencionados de forma previa son solo parte de numerosos estudios realizados y en curso que asocian a la leptina con un rol en la fisiología reproductiva de las mujeres.

La reducción efectiva de la grasa corporal por medio del tratamiento de la obesidad con cambios del estilo de vida, apoyo farmacológico o cirugía bariátrica, permite disminuir los niveles de insulina y de andrógenos, lo cual se asocia a una mejoría significativa del síndrome de ovario poliquístico.

## CONCLUSIONES

La obesidad y la resistencia a la insulina son problemas prevalentes en la mujer chilena. En su génesis confluyen múltiples factores, entre los cuales el sedentarismo y la redistribución de la grasa en la postmenopausia son de alta importancia.

Sus implicancias no son solo metabólicas, sino que afectan la función ovárica, fertilidad y embarazo. El tratamiento de ambas condiciones se asocia con una mejoría significativa de estas alteraciones y del riesgo cardiometabólico, por lo que su pesquisa es trascendente en la salud de la mujer.

## Lecturas recomendadas

- Atalah E, Castro R. Obesidad materna y riesgo reproductivo. *Rev Med Chil.* 2004; 132: 923-930.
- Chen X, Jia X, Qiao J, Guan Y, Kang J. Adipokines in reproductive function: a link between obesity and polycystic ovary syndrome. *J Mol Endocrinol.* 2013 Mar 18; 50(2): R21-R37. doi: 10.1530/JME-12-0247. Print 2013 Apr.
- Jungheim ES, Travieso JL, Carson KR, Moley KH. Obesity and reproductive function. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012 Dec; 39 (4): 479-493. doi: 10.1016/j.ogc.2012.09.002. Review.
- Legro RS. Obesity and PCOS: Implications for diagnosis and treatment. *Semin Reprod Med.* 2012 Dec; 30 (6): 496-506. doi: 10.1055/s-0032-1328878. Epub 2012 Oct 16. Review.
- Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl)
- Moreno M, Irribarra V, Arteaga A. Síndrome metabólico. En A Maiz, A Arteaga, V Serrano, Manual de diabetes mellitus. Santiago, Chile: Mediterráneo; 2014.
- WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on obesity, 3-5 June. WHO: Geneva; 1997.

## Capítulo 11

# TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA

FELIPE POLLAK C. Y MANUEL MORENO G.

Se define obesidad como un aumento de la grasa corporal a niveles que significan riesgo para la salud. Por lo general, esta definición se aplica a un Índice de Masa Corporal (IMC)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ .

Por otro lado, se define a la Resistencia a la Insulina (RI) como una disminución de la acción de la insulina a nivel celular, lo que produce alteraciones en el metabolismo glucídico, lipídico y proteico. Existe de modo concomitante un aumento en la producción de citoquinas inflamatorias por parte del adipocito (TNF- $\alpha$ , IL-6, PAI-1, resistina, angiotensinógeno) y una disminución de la adiponectina, la que tiene un rol insulinosensibilizante. Como compensación a la resistencia a la insulina el páncreas aumenta su secreción de insulina, produciendo un estado de “hiperinsulinismo”.

Si bien ambas situaciones corresponden a entidades patológicas diferentes están muy asociadas. La obesidad, en especial la de predominio abdominal, es el principal factor de riesgo para la aparición de la resistencia a la insulina. Considerando este aspecto discutiremos de forma integral los aspectos no farmacológicos involucrados en su tratamiento. Definiremos como “tratamiento no farmacológico” a las intervenciones en la dieta y a la práctica de la actividad física.

Previo a cualquier tratamiento, debe fijarse la meta u objetivo terapéutico. Para la obesidad la meta será la pérdida de peso que disminuya los riesgos asociados a la enfermedad y mejore la

calidad de vida. Para la resistencia a la insulina pueden establecerse objetivos intermedios, tales como la reducción de la insulinemia u HOMA-IR, circunferencia abdominal, triglicéridos plasmáticos, glicemia, niveles de transaminasas en EsteatoHepatitis No Alcohólica (EHNA) y cifras de presión arterial, o bien aumento en los niveles de colesterol – HDL y mejoría en la ciclicidad ovárica en el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP). También pueden establecerse objetivos basados en “desenlaces clínicos”: prevención de diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2), mejoría de la histología hepática (para EHNA) y fertilidad (en SOP) y reducción del riesgo cardiovascular en síndrome metabólico (SM). En la resistencia a la insulina, se recomiendan los tratamientos que han demostrado efectividad en estos desenlaces. En ausencia de estudios clínicos con estos objetivos se recurre a la recomendación basada en la efectividad para los de tipo intermedio.

### Aspectos generales

Para la obesidad la intervención dietaria y la actividad física es un pilar fundamental del tratamiento. Para la resistencia a la insulina la reducción del exceso de peso y la promoción del ejercicio físico son las medidas terapéuticas más efectivas tanto en objetivos intermedios como en desenlaces clínicos. En general consideraremos como satisfactoria una pérdida del peso corporal de 10% en obesidad y 7% en resistencia a la insulina.

La evidencia avala estas metas. En los estudios DPP (*Diabetes and Prevention Program*) de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos (DPP) y Finlandia (DPP finlandés) para prevención de diabetes mellitus (DM), los cambios intensivos de estilo vida se tradujeron en una reducción del riesgo de desarrollar la enfermedad cercano al 60% en un seguimiento de 3 años aproximados. Los pacientes eran prediabéticos (glicemia de ayuno alterada o intolerantes a la glucosa), con obesidad o resistencia a la insulina, y fueron randomizados a alimentación saludable (ajuste calórico, restricción de grasas saturadas y aumento de aporte de fibra dietética) y actividad física aeróbica a lo menos 150 minutos semanales. Estos cambios significaron bajas de peso aproximadas de 6 a 7 kilos el primer año y 4 kilos al finalizar el estudio. En el DPP la reducción de riesgo fue superior a la obtenida con metformina (31%).

En la práctica clínica se recomienda instaurar estas medidas a través de un equipo multidisciplinario que incluya médico, enfermera, nutricionista, kinesiólogo o profesor de educación física y psicólogo.

## INTERVENCIÓN DIETARIA

### Ajuste calórico

El aporte diario de calorías dependerá del estado nutricional y la actividad física realizada. Para promover pérdida de peso, se recomienda una reducción del aporte calórico entre 500 y 1.000 calorías por día con respecto a las necesidades energéticas. Esta restricción permite una baja de peso de 0,5 a 1 kilo por semana hasta la estabilización.

La estimación de los requerimientos puede hacerse por un sencillo método: 20 a 30 cal/kg de peso ideal al día, según el ejercicio físico.

El uso de dietas restrictivas de muy bajas calorías (< 800 calorías al día) no es recomendable, por sus reacciones adversas (riesgo de carencias nutricionales) y baja adherencia a mediano y largo plazo. Similar criterio debe aplicarse a las

llamadas “dietas populares” o “de moda” (por ejemplo, la Atkins, caracterizada por una severa restricción de carbohidratos), las que además pueden producir efectos negativos sobre otras variables, principalmente a nivel de lípidos séricos.

### Proporción de macronutrientes

Revisaremos su efecto en la resistencia a la insulina y en la pérdida de peso.

**Grasas.** Dada su alta densidad energética, su aporte dentro de la dieta debe ser prudente, siendo recomendable no superar más de 30% de las calorías totales diarias. No ha logrado demostrarse un efecto independiente en la resistencia a la insulina, ya que en la mayoría de los estudios su restricción se asocia a baja de peso. En general, los aportes menores al 40% de las calorías dietarias no afectan la insulinosensibilidad. Por otro lado, la influencia del tipo de grasa predominante en la dieta sí ha sido establecida. Existe una evidencia sólida de que la grasa saturada (y trans) aumenta la resistencia a la insulina y de que su restricción favorece la mejoría de la insulinosensibilidad y previene los desenlaces clínicos. En los estudios DPP, el aporte de grasas saturadas era < 10% de las calorías dietarias, y fue el cambio dietético más importante asociado a la prevención de diabetes mellitus. En paralelo, la reducción de los niveles séricos de colesterol – LDL secundaria a esta modificación es recomendable para individuos con riesgo cardiovascular. Con respecto a otras grasas dietarias, las de tipo monoinsaturadas han demostrado mejorar la insulinosensibilidad y tienen un efecto modesto en el perfil lipídico asociado a resistencia a la insulina (reducen los niveles de colesterol – LDL y triglicéridos, y elevan los niveles de colesterol – HDL). Este tipo de grasas se encuentra en paltas, aceitunas, frutos secos y aceite de oliva y canola. En el estudio KANWU, una dieta caracterizada por alto aporte de grasas monoinsaturadas se tradujo en una mejoría de la insulinosensibilidad en comparación a un empeoramiento en la caracterizada por el alto aporte de las grasas saturadas. Si el aporte total de grasas

era < 37% de las calorías diarias, la diferencia era significativa. Se puede obtener un efecto similar reemplazando la grasa saturada por poliinsaturada, aunque con menor impacto sobre la resistencia a la insulina y los lípidos. El aporte de omega 3 (a través de pescado y chía) es importante por su efecto reductor en los triglicéridos y parámetros inflamatorios, con eventuales beneficios en la enfermedad cardiovascular.

**Carbohidratos (CHO).** Este aspecto genera un alto nivel de controversia. Discutiremos algunos de ellos.

**Cantidad de CHO.** La utilización de dietas con bajo aporte de carbohidratos (< 40% de las calorías totales diarias) ha demostrado mayor baja de peso a corto plazo en comparación a las dietas estándar o con bajo contenido de grasas. Asimismo, existe evidencia de sus beneficios a nivel de objetivos intermedios para el tratamiento de la resistencia a la insulina, tales como reducción de la glicemia, insulinemia, niveles de transaminasas, parámetros inflamatorios (PCR, adiponectinas) y triglicéridos. De manera paralela, aumenta los niveles de adiponectina y colesterol – HDL. Sin embargo, al comparar la baja de peso a largo plazo con dieta baja en grasas o mediterránea, la magnitud es similar. Por otro lado, no existen estudios que avalen su uso en desenlaces clínicos mayores como prevención de diabetes mellitus o eventos cardiovasculares.

**Índice glicémico (IG).** Categoriza a los alimentos que contienen carbohidratos según su capacidad de incrementar los niveles de glicemia (y de modo indirecto, de insulinemia). Se determina comparando un alimento determinado con uno de referencia en condiciones isoglucídicas. Se agrupan en tres categorías: alto, intermedio y bajo. Su medición presenta gran variabilidad inter e intraindividual, y depende del tipo de comida donde el alimento es incluido, es decir, un alimento de alto índice glicémico puede disminuir

su valor al ser incluido en una comida mixta que contenga fibra. Su implementación es compleja y en ocasiones su costo puede resultar elevado. Debe diferenciarse de la “carga glicémica” (CG) que representa el impacto de una porción habitual de un alimento con un determinado índice glicémico. Al respecto, un metaanálisis reciente describe una asociación entre la CG y el riesgo de DM tipo 2.

Las dietas basadas en alimentos de bajo índice glicémico producen baja de peso significativa a corto plazo y mejorías en parámetros de resistencia a la insulina. Se le atribuyen beneficios en modulación de la saciedad. Al igual que las dietas de bajo contenido de carbohidratos, su efecto a largo plazo en pérdida de peso es similar a la estándar y no ha demostrado efectividad en prevenir eventos clínicos en resistencia a la insulina. En el tratamiento para DM tipo 2, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) reconoce un efecto modesto, pero significativo.

**Fructosa.** Tiene el mismo aporte calórico que la glucosa. Se encuentra en vegetales, frutas y miel, fuentes de la cual es extraída para formar junto con la glucosa, la sacarosa (azúcar común). Se ocupa ampliamente en bebidas gaseosas y otros productos endulzados. También se incluye en alimentos denominados “libres de azúcar”. Numerosos estudios asocian su consumo con la obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia aterogénica, riesgo de DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular. En pacientes diabéticos, puede aumentar la glicemia postprandial.

Sin embargo, muchos de estos estudios han sido cuestionados, ya que existe una asociación entre el alto consumo de fructosa y los factores de estilo de vida como exceso de calorías totales o sedentarismo. Algunos metaanálisis recientes revelan que su consumo moderado no tendría un efecto negativo para la salud, en particular en el contexto de un estilo de vida saludable. Consumos de 13% y hasta 20% de las calorías totales diarias pueden ser aceptados.

Fibra dietética. En estricto sentido no es un nutriente, ya que no participa de los procesos metabólicos. Está contenida casi en exclusivo en productos vegetales, incluyendo productos de tipo “integrales”. Comprende la fibra soluble e insoluble. Se recomienda un consumo de 1: 3 entre ellas. En especial la de tipo soluble, genera disminución de la glicemia e insulinemia después de una carga de glucosa y reduce los niveles de colesterol – LDL. En estudios clínicos han demostrado beneficios en control de DM tipo 2, prevención de obesidad y objetivos intermedios para resistencia a la insulina. En los estudios DPP su consumo era 15 g/1.000 calorías aproximadas, lo que se asociaba a la prevención de diabetes mellitus.

En general, existe un consenso en privilegiar el tipo de carbohidrato sobre la cantidad, prefiriendo los de tipo complejo y restringiendo los refinados. Esta recomendación se asocia a un alto consumo de fibra y a una baja carga glicémica.

**Proteínas.** La modificación de sus aportes no ha logrado demostrar impacto en parámetros asociados a la resistencia a la insulina. Sin embargo, estas modificaciones han sido muy usadas en el manejo de la obesidad, ya que producen saciedad y su consumo se asocia a un mayor gasto energético, como producto de su “acción dinámica específica”, es decir, el gasto necesario para su metabolización. En estos aspectos se basan las llamadas “dietas hiperproteicas”, las que tampoco son recomendables, dada la sobrecarga que producen a nivel renal. Sin embargo, es posible utilizar estas características en el consumo de colaciones proteicas entre comidas, con el objetivo de inducir saciedad. Es recomendable un aporte de entre 15% y 20% de las calorías totales como proteínas o bien 0,8 a 1 g/kg/día.

### Dieta mediterránea

Se caracteriza por un alto aporte de frutas, verduras, frutos secos, legumbres y cereales, bajo consumo de carnes rojas y grasas lácteas, alto

consumo de pescados y aceites monoinsaturados (en particular, aceite de oliva) y un consumo moderado de vino como acompañamiento en las comidas. En la última década se ha posicionado como una poderosa opción frente a las dietas estándar para el manejo de riesgo cardiometabólico. Su uso en estudios prospectivos ha demostrado:

- a. Con ajuste calórico, bajas de peso similares a las obtenidas con dietas bajas en grasas o carbohidratos a largo plazo.
- b. Mejoría en parámetros metabólicos como lípidos sanguíneos e insulinemia, y parámetros inflamatorios como PCR y niveles de adiponectinas.
- c. En pacientes con resistencia a la insulina previene la aparición de EHNA, SM y DM tipo 2. En este último caso el beneficio es independiente de la baja de peso.
- d. En el estudio Predimed es efectiva en prevención primaria cardiovascular en pacientes de alto riesgo (incluyendo diabéticos tipo 2) y en el estudio de Lyon demostró similar efecto en la prevención secundaria.

Como resumen, las principales recomendaciones se señalan en la Tabla 11-1.

De modo paralelo debe restringirse el consumo de alcohol, considerando su alto aporte calórico (7 cal/g). Debe preferirse el vino, sin sobrepasar las recomendaciones actuales, 10 a 20 g (1 copa) en las mujeres y 20 a 30 g (2 copas) en el hombre. En casos de hipertrigliceridemia y EHNA debe desaconsejarse.

Por último, el uso de edulcorantes (sucralosa, aspartame u otros) debe enmarcarse dentro de las cantidades recomendadas. No hay evidencia científica sólida que asocie su consumo con riesgos para la salud.

Desde el punto de vista práctico es importante señalar que la educación alimentaria debe ir más allá de estas recomendaciones. Al respecto, debe fraccionarse la alimentación en tres comidas principales, con colaciones intermedias (ideal de tipo proteica) para generar saciedad. Deben

**Tabla 11-1.** Recomendaciones nutricionales en obesidad y RI

1. Ajuste calórico para promover una pérdida de peso entre 5% y 10%
2. Restringir grasas totales a < 30% de las calorías totales
3. Reducir grasas saturadas a < 7% de las calorías totales
4. Aporte de grasas monoinsaturadas de 13% a 20% de las calorías totales
5. Incluir en la dieta aporte adecuado de omega 3 (0,5 a 1% de las calorías totales)
6. Aporte de carbohidratos entre 50% y 60% de las calorías totales, con predominancia de tipo complejo
7. Promover el consumo de fibra dietaria (20 a 30 gramos por día)
8. Moderar el consumo de fructosa y sal
9. La dieta mediterránea es una excelente opción para pacientes de alto riesgo cardiovascular y metabólico
10. Evitar dietas “disarmónicas”, tales como hiperproteicas, Atkins u otras

respetarse los horarios de comidas dentro de lo posible y comer sin prisa. El consumo de bebidas, incluso de aquellas no calóricas, puede incluirse en compañía de las comidas, pero debe promoverse el consumo de agua para saciar la sed. A esta última se le atribuyen beneficios en la saciedad y gasto energético.

Finalmente, debe agregarse que a excepción del ajuste calórico, el cual puede variar durante la evolución del paciente y su tratamiento, los cambios de calidad de la dieta son por tiempo indefinido.

## ACTIVIDAD FÍSICA

La actividad física cumple un rol central en el tratamiento de la obesidad y es probable que sea la medida más efectiva para reducir la resistencia a la insulina.

Su importancia va más allá de la terapéutica y su práctica se recomienda como agente preventor de estos problemas. En población general existe correlación negativa entre su práctica y la masa muscular con el desarrollo de enfermedades metabólicas (SM y DM), y en mujeres se ha descrito una clara asociación entre quintiles de menor

actividad física y mayor riesgo cardiovascular (estudio WHI o de la Women Health Initiative). Este impacto negativo del sedentarismo es más significativo en mujeres obesas que en aquellas normopeso (Estudio de Salud de las enfermeras).

Los efectos en el organismo que explican estos beneficios son múltiples, entre ellos:

- Aumento del gasto energético
- Reducción de la grasa corporal y aumento del tejido muscular
- Estimulación de la síntesis proteica
- Mejoría en la función mitocondrial
- Restablecimiento en el metabolismo lipídico
- Incremento de la sensibilidad a la insulina

En este último aspecto induce la expresión y traslocación del transportador GLUT-4, lo que favorece la utilización periférica de la glucosa. Por otro lado, a través de la producción de mioquinas específicas podría favorecer la secreción de insulina.

Si bien existen múltiples recomendaciones sobre la duración, tipo e intensidad del ejercicio con objetivos terapéuticos, con fines prácticos seguiremos los postulados del *American College of Sport Medicine*, organismo que para promover

el ejercicio en la población propone tres simples conceptos:

1. **Acumulación:** hacer ejercicio por 10 minutos 3 veces al día es tan bueno como 30 minutos una vez
2. **Actividad moderada:** el monitoreo de la frecuencia cardíaca como objetivo no es necesario, y para la mayoría de las personas es suficiente una recomendación de actividad de moderada intensidad
3. **Frecuencia:** debe ser la mayor parte de los días, e idealmente debe formar parte de nuestro estilo de vida

Estos principios consideran la principal limitante de los individuos que necesitan realizar actividad física: no tienen el hábito de practicarla y tienen baja capacidad funcional. Al respecto, la primera meta por conseguir es la introducción de este hábito en la vida diaria.

Por otro lado, definiremos en forma breve los dos tipos principales de ejercicio:

1. **Ejercicio anaeróbico o de fuerza:** se trata de ejercicios breves e intensos basados en la fuerza muscular. Como el metabolismo se limita al músculo utilizado y a sus reservas de energía (con bajo requerimiento de oxígeno), la fatiga muscular es de rápida aparición. Ejemplo, levantamiento de pesas.
2. **Ejercicio aeróbico o cardiovascular:** comprende ejercicios de resistencia. En general de trata de una actividad de menor intensidad, pero de duración prolongada y con escasas interrupciones. La fatiga muscular es tardía. Ejemplo: trote.

## Beneficios clínicos de la actividad física

Como se mencionó de manera previa, la actividad física forma parte del tratamiento integral de la obesidad. Su valor es relativo en etapas tempranas de un programa terapéutico, pero es un factor clave en el período de mantención, en especial en la mujer. Esta mantención es más efectiva cuando se combinan ejercicios aeróbicos con anaeróbicos, en comparación al uso exclusivo

del primero. De manera paralela, asociar ambos tipos de ejercicio aumenta la pérdida de masa grasa y preserva la masa magra. Cerca del 60% de la pérdida de peso obtenida con dieta exclusiva es masa grasa y si se agrega ejercicio anaeróbico la pérdida es de 78%; y con ambos tipos sube a 97%. En el caso del ejercicio anaeróbico exclusivo, existe poca evidencia con respecto a la pérdida de peso, pero puede ser una alternativa en la mejora de los factores de riesgo cardiovascular.

Con respecto al tratamiento de la resistencia a la insulina, algunos autores lo sitúan como la medida más importante. Como se mencionó con anterioridad, mejora la sensibilidad y tal vez la secreción insulínica. Esto le confiere gran importancia en la prevención de DM tipo 2 en individuos de alto riesgo (prediabéticos). En los estudios DPP americano y DPP finlandés se practicaba actividad física aeróbica 30 minutos a lo menos 5 veces por semana y en el estudio Da Qing se comparó con una intervención dietaria, obteniendo 46% en contra de 31% de reducción de riesgo para desarrollo de diabetes mellitus.

Por último, el impacto sobre los parámetros metabólicos es mayor que el esperado para la pérdida de peso, por lo que en individuos de peso normal es la medida más eficaz para la corrección de la resistencia a la insulina. Similar situación ocurre en los casos de aumento significativo de peso o grasa corporal dentro de rangos de IMC normal, donde puede ser más efectiva que la restricción calórica.

## Recomendaciones generales

Previo a una indicación de actividad física, debe evaluarse la capacidad funcional, la condición física y descartar una patología cardiovascular en los individuos de riesgo. Esto es fundamental para que el trabajo indicado sea adecuado y cumpla el objetivo terapéutico.

El músculo presenta una gran plasticidad, por lo que frente al entrenamiento se producen una serie de fenómenos adaptativos, que llevan a una mejoría significativa de la capacidad física. Este proceso aparece ya a las 2 a 4 semanas de

práctica y permite aumentar de manera paulatina la frecuencia e intensidad del ejercicio en personas previamente sedentarias.

Algunas indicaciones en particular:

- Deben practicarse 150 minutos de actividad física aeróbica moderada semanal, tal como caminata enérgica, trote liviano, ciclismo recreativo, o equivalente. Estas actividades equivalen a 3 MET (1 MET equivale al consumo de O<sub>2</sub> en reposo).
- En lo posible debe asociarse a ejercicio anaeróbico. Este puede ser implementado en 2 a 3 sesiones semanales de corta duración con sets de 8 a 10 repeticiones, con una intensidad mayor del 60% de 1-RM (que corresponde a la máxima carga que puede ser levantada de una vez a través de un rango completo del movimiento). Esta práctica permite una mejor relación masa grasa/magra, con conservación del último compartimento.
- Existen otras alternativas de mayor intensidad, tales como el ejercicio con intervalos (por ejemplo, carreras y pausas de recuperación por 20 minutos) y de sobrecarga (por ejemplo, 5 ejercicios diferentes de sobrecarga durante 1 minuto 3 veces por sesión). Se realiza dos veces por semana. Su utilidad radica en el poco tiempo requerido y sus efectos. Al respecto, un estudio nacional (2012) con estas dos metodologías, en mujeres prediabéticas con exceso de peso, demostró una mejoría significativa de la capacidad funcional, glicemia, insulínemia y resistencia a la insulina (medida por HOMA), sin pérdida significativa de peso.

Estos aspectos se resumen en la Tabla 11-2. Al igual que los cambios en la dieta, la indicación de actividad física debe ser por tiempo indefinido.

**Tabla 11-2. Recomendaciones para actividad física en obesidad y RI**

1. Evaluación capacidad funcional y cardiovascular (en pacientes de riesgo)
2. 150 minutos de actividad aeróbica semanal
3. Dos a tres sesiones semanales de actividad anaeróbica de corta duración
4. El ejercicio con intervalos y de alta intensidad es útil para la resistencia a la insulina y factores de riesgo cardiovascular

## MANTENCIÓN

Como la obesidad y la resistencia a la insulina son de carácter crónico, deben instaurarse medidas efectivas para mantener los logros alcanzados en baja de peso. Como se indicó, los cambios cualitativos de la dieta y la actividad física son permanentes. Existe una correlación entre mantenimiento del peso corporal y tiempo dedicado al ejercicio. Es importante mantener un horario adecuado de comidas, evitando comer entre ellas. En fin, el control regular de peso, una vez a la semana usando la misma balanza, permite al paciente detectar de modo temprano los cambios significativos con el objetivo de corregir errores o consultar al equipo médico.

## INSULINOSENSIBILIZANTES EN RI

Veremos de modo breve el uso de fármacos para la resistencia a la insulina.

Los insulinosensibilizantes disponibles son metformina y las tiazolidinedionas (o glitazonas). La metformina aumenta los niveles de AMPK (AMP, de *activated protein kinase*), lo que conduce a la traslocación del transportador GLUT-4, aumentando la captación muscular de la glucosa. Además, disminuye la producción hepática de la misma y reduce algunos de los parámetros proinflamatorios alterados en la resistencia a la insulina. Se asocia a baja de peso en pacientes

con DM tipo 2 y con glicemia alterada, sin existir clara evidencia de este efecto en normoglicémicos. Su principal reacción adversa es la intolerancia digestiva y está contraindicada si el *clearance* de creatinina es < 30 ml/min.

Las glitazonas (rosiglitazona y pioglitazona) son agonistas de los receptores nucleares PPAR-gamma y promueven la expresión de diversos genes involucrados en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. De esta forma favorecen la maduración del adipocito, disminuyendo los viscerales y aumentando los periféricos, lo que conlleva una reducción de los ácidos grasos libres. En paralelo aumentan los niveles de adiponectina y GLUT-4. Tienen variadas reacciones adversas, tales como retención hídrica, aumento de peso, anemia leve y mayor riesgo de fracturas. Para pioglitazona se ha descrito un mayor riesgo de cáncer vesical y para rosiglitazona un controversial aumento del riesgo cardiovascular en diabéticos tipo 2.

Pese a la alta efectividad de las glitazonas en la resistencia a la insulina (prevención de DM tipo 2 y mejoría de histología hepática en EHNA), dado su costo y reacciones adversas su uso se reserva a pacientes diabéticos y casos especiales. De esta manera, el fármaco de elección para los insulinos resistentes es la metformina. Sus beneficios se resumen en la Tabla 11-3.

La indicación de metformina en diabéticos tipo 2 es indiscutible, pero su utilización en otras situaciones es controversial. Recomendamos su uso en aquellos casos donde ha demostrado mejoría en desenlaces clínicos:

- Previsión de DM tipo 2 en prediabéticos (portadores de glicemia de ayuno alterada o intolerancia a la glucosa), en particular en menores de 45 años o IMC  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ .
- En SOP, cuando se asocie a resistencia a la insulina y exista deseo de fertilidad. En este caso aumenta la posibilidad de embarazo (en especial en asociación con clomifeno).

En ambas debe indicarse la dosis terapéutica (1,5 a 2 g) o bien la mayor dosis tolerada. En prediabéticos su empleo es por tiempo indefinido

**Tabla 11-3. Utilidad clínica de metformina en RI (para no diabéticos)**

<b>Beneficios demostrados</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevención de DM tipo 2 en prediabéticos</li> <li>Mayor chance de embarazo en SOP</li> </ul>
<b>Controversial</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>En SOP disminución de aborto espontáneo temprano y restauración de ciclicidad ovárica</li> </ul>
<b>No demostrado</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mejoría en trastornos asociados a hiperandrogenismo como hirsutismo o acné</li> <li>Baja de peso en normoglicémicos</li> <li>Prevención eventos cardiovasculares en normoglicémicos</li> <li>Mejoría histología hepática en EHNA</li> </ul>

y en SOP debe iniciarse previo a la concepción, pudiendo ser mantenida durante todo el embarazo (fármaco categoría B).

### Lecturas recomendadas

- Alvarez C, Ramírez-Campillo R, Flores M, Henríquez-Olguín C, Campos C et al. Respuestas metabólicas inducidas por ejercicio físico de alta intensidad en mujeres sedentarias con glicemia basal alterada e hipercolesterolemia. Rev Med Chile. 2013; 141: 1293-1299.
- Alvarez C, Ramírez R, Flores M, Zúñiga C y Celis-Morales C.A. Efectos del ejercicio físico de alta intensidad y sobrecarga en parámetros de salud metabólica en mujeres sedentarias, pre-diabéticas con sobrepeso u obesidad. Rev Med Chile. 2012; 140: 1289-1296.
- Arteaga A. El índice glicémico, una controversia actual. Nutr Hosp. 2006; 21 (Supl. 2): 55-60.
- Conlon B, Beasley J, Aebersold K, Jhangiani S, Wylie-Roset J. Nutritional Management of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Nutrients. 2013; 5: 4093-4114.
- Chudyk A. and Petrella R. Effects of Exercise on Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes. A meta-analysis. Diabetes Care. May 2011; 34 (5): 1228-1237.

- Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346: 393-403.
- Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 344:1343-1350.
- Jeon C, Lokken P, Hu F, van Dam R. Physical Activity of Moderate Intensity and Risk of Type 2 Diabetes. A systematic review. *Diabetes Care* March. 2007; 30 (3): 744-752.
- Ko BJ, Park KH, Mantzoros CS. Diet patterns, adipokines, and metabolism: where are we and what is next? *Metabolism.* 2014 Feb; 63 (2): 168-177.
- Li G, Zhang P, Wang J et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet.* 2008; 371 (9626): 1783-1789.
- Livesey G, Taylor R, Livesey H, Liu S. Is there a dose-response relation of dietary glycemic load to risk of type 2 diabetes? Meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97: 584-596.
- López G. (coord.). Consenso elaborado por la SOCHED sobre resistencia a la insulina y síndrome metabólico. Aspectos clínicos y terapéuticos. *Rev Soc Chil Endocrinol y Diabetes.* 2008; 4: 272-281.
- MINSAL. Manejo alimentario del adulto con sobrepeso u obesidad. [web.minsal.cl/portal/.../75fcbd5dc365e5e0400101f012019.pdf](http://web.minsal.cl/portal/.../75fcbd5dc365e5e0400101f012019.pdf)
- MINSAL. Programa de actividad física para la prevención y control de los factores de riesgo cardiovasculares. [web.minsal.cl/portal/.../75fe622727752266e04001011f0169d2.pdf](http://web.minsal.cl/portal/.../75fe622727752266e04001011f0169d2.pdf)
- Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2007; 13: 527-537.
- Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zimman B; American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care.* 2007 Mar; 30 (3): 753-759.
- Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, Zullo F. Effect of preconceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2009; 92: 1646-1658.
- Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N et al; PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care.* 2011 Jan; 34 (1): 14-19.
- The Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight Loss with a Low-Carbohydrate, Mediterranean, or Low-Fat Diet. *N Engl J Med.* 2008; 359: 229-241.
- Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA et al. KANWU Study. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia.* 2001 Mar; 44 (3): 312-319.

---

---

Parte II  
Ginecología General



## Capítulo 12

# EMBRIOLOGÍA Y ANATOMÍA DEL APARATO GENITAL FEMENINO

MAURICIO CUELLO F.

## GENERALIDADES

Saber de embriología y anatomía constituye un pilar esencial del médico para entender el origen de los procesos fisiológicos y patológicos que afectan a un sistema, aparato u órgano determinado. Ello resulta de particular importancia, por ejemplo, cuando tratamos de entender el origen de una malformación, el porqué de la ausencia parcial de un órgano determinado (p. ej., agenesia uterina con presencia de anexos), la forma diferente en que se disemina una neoplasia maligna pese a la yuxtaposición o continuidad de estructuras (p. ej., vagina proximal y distal), la secuelas de una cirugía de columna lumbosacra en la función del piso pélvico, por nombrar algunos escenarios clínicos. En cada una de estas situaciones, conocer del origen embriológico, de la anatomía, de la irrigación, drenaje linfático, inervación, entre otros, nos permitirá comprender las bases de un tratamiento, en especial si este involucra el uso de cirugía reparativa.

Este breve capítulo no pretende reemplazar la lectura obligada y más profunda de textos dedicados al tema, sino entregar un recordatorio de los elementos más relevantes para nuestra práctica diaria.

## EMBRIOLOGÍA DEL APARATO GENITAL FEMENINO

Desde la perspectiva embriológica hay algunas claves que debemos recordar siempre. En primer lugar, el desarrollo del aparato genital femenino, el sistema urogenital y el tracto gastrointestinal distal están todos interconectados y ocurren de manera simultánea o secuencial, tanto temporal como de modo espacial. Ello explica la ocurrencia de algunas malformaciones que afectan a los tres. Tal es el caso del sexo ambiguo o la presencia de una cloaca al nacer. Así se entiende la coexistencia de malformaciones del aparato genital femenino con alteraciones del tracto urogenital o del intestino. Producto de este origen común es que pueden persistir y encontrarse algunos remanente embrionarios, tal es el caso de los quistes mesonéfricos o del conducto de Wolff (p. ej., quistes del paraóforo).

En la mujer, los órganos genitales están constituidos por los ovarios, los órganos genitales internos: trompas, cuerpo y cuello uterino y la vagina; y los genitales externos: clítoris, introito, vestíbulo vaginal, glándulas de Skene, Bartholin y la vulva.

La diferenciación de las gónadas (ovarios) se inicia antes del término del período embrionario. Tanto los órganos genitales internos y externos comienzan su diferenciación antes del término del primer trimestre de la gestación y su desarrollo continúa a lo largo de toda la vida *in utero*, completándose su maduración en la pubertad. En la Tabla 12-1 se resumen los momentos claves del desarrollo genital fetal.

**Tabla 12-1. Momentos claves del desarrollo embrionario y diferenciación del aparato genital femenino**

Fases del desarrollo genital	Tiempo (semana gestacional)
Fase gonadal indiferenciada	4 a 6
Diferenciación gonadal	7
Diferenciación de los ductos genitales	9 a 11
Diferenciación de los genitales externos	10 a 12

## Desarrollo de los ovarios

Cuatro fases deben recordarse en relación a la génesis de la gónada femenina u ovario.

1. Fase gonadal indiferenciada
2. La diferenciación gonadal sexual
3. El desarrollo de los ovarios
4. El descenso y localización de los ovarios en la pelvis

**Gónada indiferenciada.** Las gónadas se desarrollan a partir de las células germinales primitivas, del mesotelio de la pared abdominal posterior y del mesénquima adyacente. Dicho proceso se inicia en la quinta semana del embrión. El mesotelio medial al mesonefros de los riñones en desarrollo se engruesa para formar las crestas urogenitales. De manera transitoria se forman unas estructuras similares a los dedos, llamadas los cordones sexuales primarios, que se

extienden hacia el mesénquima subyacente. En los embriones de ambos sexos, las crestas permanecen similares hasta la séptima semana de gestación. Esta gónada indiferenciada se localiza dentro del cuerpo wolffiano en el aspecto medial de la cresta urogenital.

Las células germinales primitivas darán origen a los futuros oocitos o espermatozoides. Estas células se detectan ya a partir de la cuarta semana de la gestación. Ellas se originan desde el saco vitelino y migran hacia las crestas alrededor de la sexta semana dentro de los cordones sexuales primarios.

A diferencia del embrión masculino, en el embrión femenino los cordones sexuales se desarrollan poco, aunque alcanzan la médula del ovario futuro y forman la rete ovarii, una estructura transitoria del desarrollo ovárico. En la gónada femenina los cordones sexuales involucionan alrededor de la octava semana.

Es importante señalar que la diferenciación sexual (genotípico y sexo cromosomal) están determinados desde la concepción. Son estímulos microambientales (p. ej., hormonas, drogas), los que con posterioridad pueden afectar la expresión original y determinar anomalías de dicho proceso.

Por último, la gónada indiferenciada está constituida de una corteza y médula estromal. Es un determinante crítico para el desarrollo normal del ovario el que existan células germinales primitivas. Su ausencia determinará la formación de gónadas estériles, carentes de folículos, que solo contienen estroma.

**Diferenciación gonadal sexual.** Hasta el tercer mes de gestación, el desarrollo sexual del feto es bipotencial. Qué determina la diferenciación hacia femenino o masculino depende de la presencia de los cromosomas sexuales y de los estímulos hormonales y bioquímicos presentes en el microambiente. Aquí resulta relevante recalcar que la exposición a niveles anormales de hormonas puede alterar dicha diferenciación. Asimismo la falta de sensibilidad o resistencia a

la acción de las hormonas puede desviar desde el desarrollo normal determinado por el sexo cromosomal o genotipo.

Por defecto los genitales están determinados hacia el fenotipo femenino cuando existen dos cromosomas X. La ausencia de cromosoma Y (p. ej., síndrome de Turner, sexo cromosomal X0) derivará también en sexo femenino. Bajo la influencia de dos cromosomas X la corteza de la gónada indiferenciada es más prominente en el embrión del sexo femenino. En dicha corteza se originarán los cordones corticales (cordones sexuales secundarios), que se extienden desde el epitelio superficial al mesénquima. Son estas estructuras las que regulan y sostienen el desarrollo de los folículos. Las gónadas indiferenciadas persisten hasta la décima semana cuando empiezan a identificarse los ovarios. La diferenciación gónada masculina depende de la presencia del cromosoma Y, donde se codifica la proteína SRY. Esta proteína habilita la diferenciación masculina y la producción de andrógenos y testosterona. En el sexo masculino la corteza gonadal involuciona hacia los remanentes vestigiales y la médula diferencia al testículo. Además del cromosoma Y, los andrógenos, se necesita de la presencia de la hormona antimülleriana (AMH) para prevenir la diferenciación hacia el fenotipo femenino. Así en ausencia de cromosoma Y, andrógenos y de la hormona antimülleriana predominará la diferenciación hacia el fenotipo femenino. La exposición anormal temprana a estrógenos igual puede afectar dicha diferenciación.

**Desarrollo de los ovarios.** El desarrollo gonadal tiene lugar en el segundo mes de la vida fetal, a partir de las células germinales primitivas y bajo la influencia de las gonadotropinas placentarias. Dichas células en la cresta urogenital sufren divisiones mitóticas sucesivas mientras se encuentran en contacto con el epitelio celómico y se diferencian hasta que conforman varios millones de oogonias. Alrededor del cuarto a quinto mes de vida fetal, los folículos primitivos se organizan

en la corteza ovárica. Entre el quinto y sexto mes de vida fetal la mujer alcanza su mayor número de folículos en la corteza del ovario, esto es, 6 a 7 millones de folículos primordiales. Es a esta edad gestacional cuando los folículos son envueltos por una capa de células epiteliales, constituyendo los oocitos primarios. El destino de un oocito se define cuando empieza la meiosis, luego de ello una nueva mitosis no es posible. Esto define el número finito de oocitos que caracteriza a la mujer. A lo largo de la vida fetal, la gran mayoría de los oocitos degenerará; los oocitos que sobrevivan este período permanecerán en estado inactivo o durmiente, o arresto meiótico (primera fase de la meiosis). Con el inicio de la pubertad se producirá el despertar y reclutamiento periódico y paulatino de este número finito de oocitos y la primera meiosis no se completará hasta que ocurra la ovulación. Por lo tanto, son los folículos ovulatorios los que completan la diferenciación meiótica. Al momento del nacimiento, solo restan 2 a 4 millones de folículos y a la menarquia alrededor de 400.000. Algunos experimentarán distintos grados de maduración e involución. La vasta mayoría permanecerá en estado quiescente, incluso por décadas, y de manera eventual experimentará apoptosis.

**Descenso y localización de los ovarios en la pelvis.** A la séptima semana de gestación, las gónadas indiferenciadas están en las crestas urogenitales. La migración se debe en parte al mayor crecimiento proporcional del abdomen superior respecto de la pelvis. Al tercer mes, los ovarios maduros desciden al interior de la pelvis, guiados por el gubernáculo, hasta la fosa ovárica. El gubernáculo es un pliegue peritoneal que une la porción caudal del ovario al útero, el futuro ligamento utero-ovárico y parte del ligamento redondo uterino. La falla en el descenso o descenso incompleto resulta desde un mesovario y ligamento infundíbulo pélvico más cortos y elongación del ligamento utero-ovárico.

## Desarrollo de las trompas de Falopio, útero, cuello uterino y vagina

Los ductos mesonéfricos y paramesonéfricos, pareados, representan el estado indiferenciado de los canales genitales internos fetales. Los ductos paramesonéfricos darán origen a las trompas, el útero, cuello uterino y la porción superior de la vagina. En la mujer los ductos mesonéfricos involucionan a partir del tercer mes y solo permanecen algunos vestigios: el ducto de Gartner, el epoóforo y paraóforo.

Los ductos paramesonéfricos (conductos de Müller) surgen desde el mesodermo, lateral a los ductos mesonéfricos, como invaginaciones focales del epitelio celómico alrededor de la séptima semana. A medida que avanza la gestación los ductos crecen de modo caudal y confluyen para fusionarse entre sí. Este proceso se conoce como la organogénesis mülleriana y es el paso inicial para el desarrollo de los dos tercios superiores de la vagina, cuello uterino, útero y trompas. El extremo proximal de los ductos continuará su fusión, dando origen al útero, que contendrá el mesodermo, el que originará el miometrio y endometrio. Los extremos craneales no fusionados de los conductos darán origen a las trompas y permanecerán permeables a la cavidad abdominal a través de las fimbrias. El extremo caudal fusionado formará los dos tercios superiores de la vagina. La fusión lateral de los ductos ocurre entre la séptima y novena semanas. A esa edad es normal encontrar un tabique que divide la porción craneal de los conductos fusionados (cavidad uterina). Este *septum* involuciona alrededor de las 20 semanas, pero puede persistir y dar origen al útero septado o tabicado, una malformación común del aparato genital. Respecto de la fusión vertical entre la porción más caudal del ducto fusionado y el brote endodérmico ascendente del bulbo sinovaginal, esta ocurre alrededor de la octava semana. Es este bulbo que canalizado da origen al tercio inferior de la vagina. El bulbo sinovaginal se inserta en el seno urogenital en el tubérculo de Müller. El himen, reflejo de dicha fusión, es la membrana que separa la vagina del

seno urogenital y se ha perforado por lo normal al momento del nacimiento.

La Figura 12-1 resume las etapas más importantes del desarrollo de las trompas, útero y vagina.

## Desarrollo del tracto genital inferior

La formación de estas estructuras incluye la creación de la cloaca, el desarrollo y diferenciación del seno urogenital.

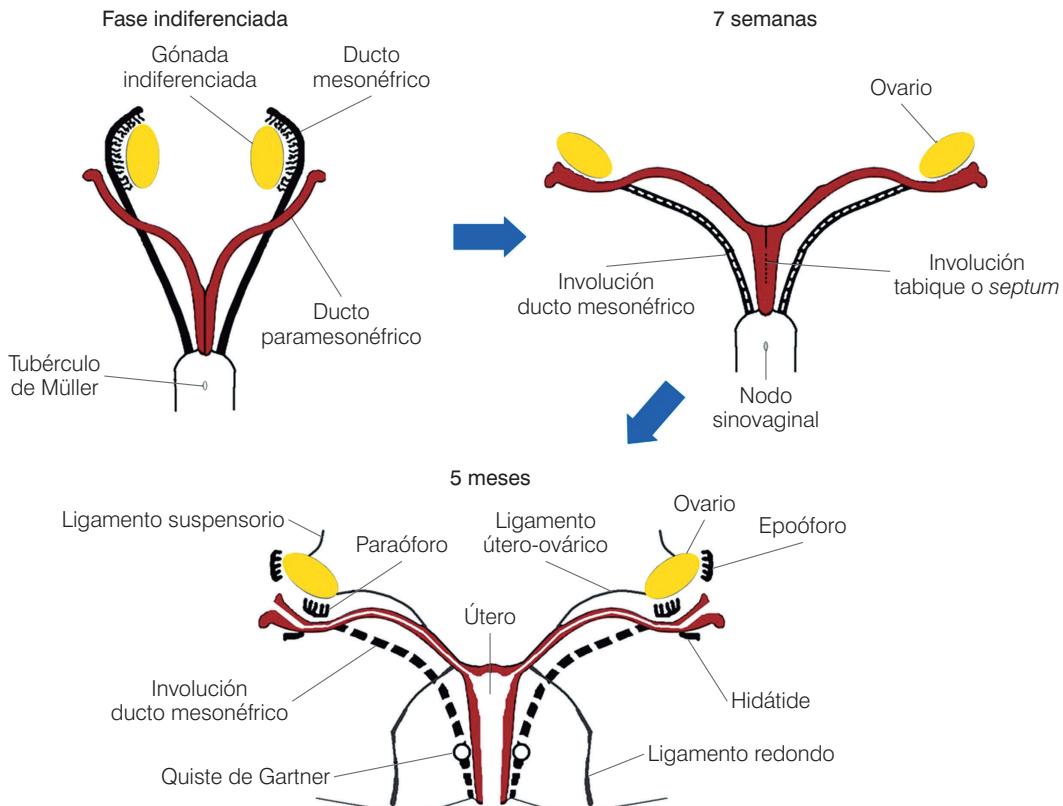
**Membrana cloacal.** La membrana cloacal se forma la tercera semana bajo el cordón umbilical. Alrededor de la quinta semana, la membrana es delimitada de manera lateral por los pliegues cloacales, los cuales se fusionan anteriormente para dar origen al tubérculo genital.

**Seno urogenital.** Alrededor de la semana 17° el *septum* urorrectal se fusiona con la membrana cloacal, dividiéndola para formar la membrana urogenital anterior (ventral) y la membrana anal posterior. Así se divide el recto del tracto urogenital. La membrana urogenital se perfora y se establece una comunicación libre entre la cavidad amniótica y el seno urogenital primario. Los pliegues alrededor de la membrana urogenital son desde entonces llamados pliegues uretrales y los que rodean el ano se llaman pliegues anales.

**Diferenciación del seno urogenital.** El seno urogenital primario evoluciona hacia el seno urogenital definitivo. Este consiste de una porción caudal fálica y una porción pélvica. El surco uretral y la porción fálica darán origen al introito vaginal (vestíbulo). Este permanece cerrado externamente por la membrana urogenital hasta la séptima semana cuando se perfora. El segmento proximal del seno evoluciona para formar la uretral distal femenina y el tercio inferior de la vagina.

## Desarrollo de los genitales externos

Los genitales externos permanecen indiferenciados hasta la séptima semana. A partir de la décima semana aparecen características distintivas y la diferenciación se completa en la duodécima

**Figura 12-1.** Etapas del desarrollo y diferenciación embriológica del aparato genital femenino

semana. El proceso contempla las siguientes etapas: genitales externos indiferenciados y la diferenciación a genitales femeninos.

**Genitales externos indiferenciados.** En la cuarta semana se observa el tubérculo genital. En la sexta semana, el surco uretral y el orificio anal se forman como depresiones en la membrana cloacal. Los pliegues uretrales primarios rodean el surco uretral primario. Laterales a ellos surgen los solevantamientos labioescrotales o genitales.

En la séptima semana la membrana cloacal involuciona y el surco uretral primario se hace continuo con el seno urogenital definitivo. Producto del ensanchamiento y profundización

del surco uretral primario se crea el surco uretral secundario, alrededor de la octava semana. Los genitales externos comienzan la diferenciación sexual durante la décima semana.

**Formación de los genitales externos femeninos.** En las niñas las partes no fusionadas de los solevantamientos genitales dan origen a los labios mayores. Los pliegues fusionados anteriormente dan origen al monte pubiano y a la comisura labial anterior y posteriormente a la comisura labial posterior. Los pliegues uretrales se fusionan para formar el frenulum de los labios menores. La porción no fusionada de los pliegues uretrales da origen a los labios menores. Los solevantamientos

genitales en su porción no fusionada permiten la apertura del seno urogenital en la parte anterior de la vagina (uretral) y el vestíbulo vaginal. El tubérculo genital llegará a ser el clítoris, que es reconocible en la decimocuarta semana.

### Desarrollo de las glándulas genitales accesorias

Ellas incluyen las glándulas vestibulares menores de Skene o parauretrales, las glándulas uretrales y las glándulas vestibulares mayores o de Bartholin. Las glándulas menores y las uretrales surgen desde brotes endodermiales en el seno urogenital que penetran hacia el mesénquima uretral. Las glándulas mayores se forman en la

duodécima semana y vacían en el tercio posterior del vestíbulo vaginal.

En la Tabla 12-2 se resumen los hitos temporales del desarrollo del aparato urogenital femenino.

En la Tabla 12-3 se resume el origen embrionario de cada una de las estructuras del aparato genital femenino.

Tal como lo señalamos al inicio de este capítulo, resulta de importancia conocer la embriología a fin de entender el origen de las diferentes malformaciones que pueden afectar al aparato genital femenino y el porqué existen unas y no otras malformaciones. Asimismo, resulta imprescindible el conocer como un estímulo hormonal inadecuado puede determinar una diferenciación

**Tabla 12-2.** Hitos de la embriología del aparato urogenital femenino

Edad gestacional (semanas)	Desarrollo genital	Desarrollo urinario
4 a 6	Septum uorrectal Formación de los pliegues de la cloaca, tubérculo genital Pliegues genitales	Pronefros mesonefros, conductos mesonéfricos Brotes ureterales, metanefros Extrofia de los ductos mesonéfricos y uréteres en la vejiga
6 a 7	Término de la fase indiferenciada del desarrollo genital Desarrollo de los cordones sexuales primitivos Formación de los conductos paramesonéfricos Prominencias o solevantamientos escrotales	Formación de los cálices mayores y menores Inicio del ascenso de los riñones
8 a 11	Inicio de la fusión de la porción distal de los conductos paramesonéfricos Formación del bulbo sinovaginal	Riñones llegan a ser funcionales
12	Desarrollo del clítoris y vestíbulo vaginal	
20	Canalización del plato vaginal	
32		Sistema colector renal completo

**Tabla 12-3.** Origen embrionario de las diferentes estructuras del aparato genital femenino y masculino

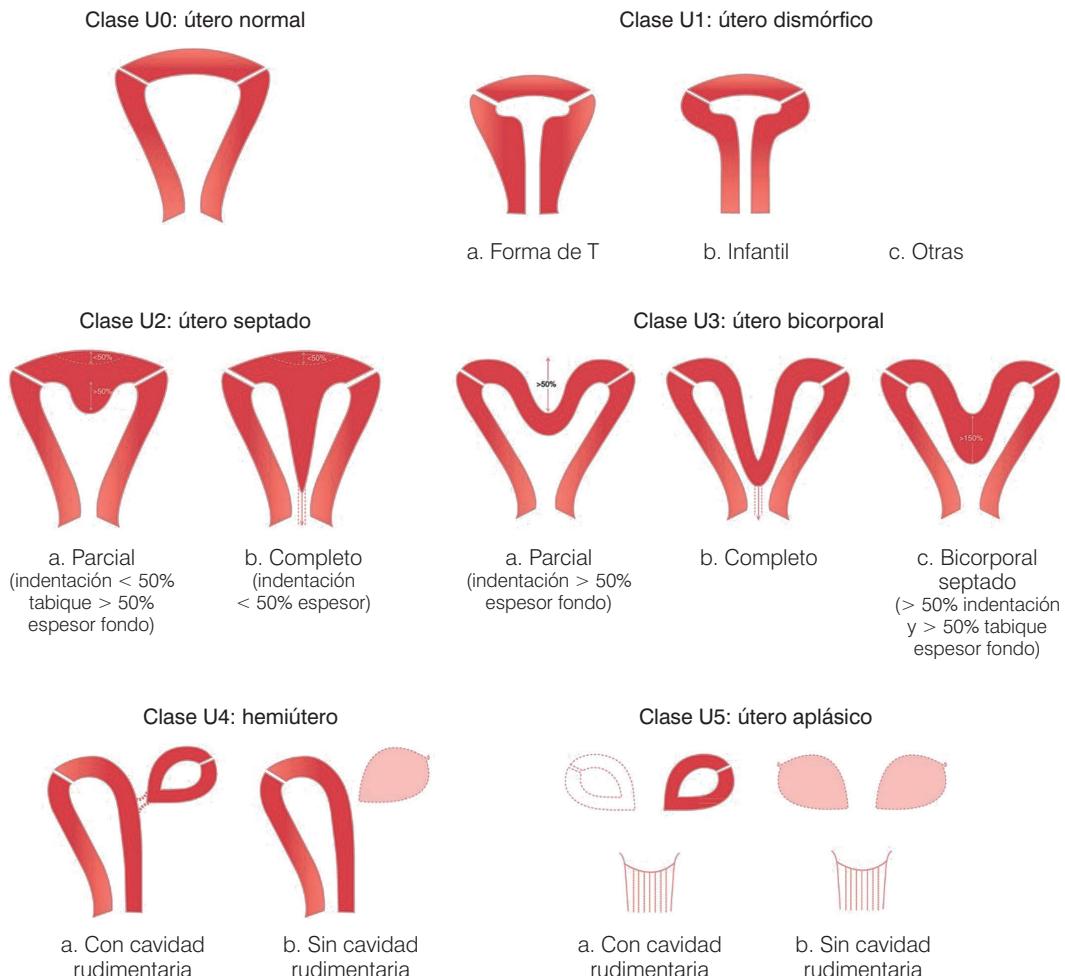
Estructura embrionaria	Sexo femenino	Sexo masculino
Gónada	Ovario	Testículo
Corteza	Folículos ováricos	Túbulos seminíferos
Médula	<i>Rete Ovarii</i>	<i>Rete testis</i>
<i>Gubernaculum</i>	Ligamento utero-ovárico, ligamento redondo	<i>Gubernaculum</i>
Túbulos mesonéfricos	Paraóforo, epoóforo	Ducto eferente
Ducto mesonéfrico	Conducto de Gartner	Ducto epidídimo, ducto deferente, vesículas seminales
Ducto paramesonéfrico	Hidáotide, trompas de Falopio, útero	Apéndice de testículo
Seno urogenital	Uretra, tercio inferior vagina, glándulas Skene y Bartholin	Uretra,utrículo prostático, próstata, glándulas bulbouretrales
Seno tubérculo	Himen	Colículus seminal
<i>Falus</i>	Clítoris	Pene
Pliegues urogenitales	Labios menores	Aspecto ventral del pene
Solevantamientos labios escrotales	Labios mayores	Escroto

fenotípica sexual anormal. Tal estímulo anormal puede originarse en alteraciones cromosómicas que afectan al cromosoma Y o cuando hay resistencia o insensibilidad a los andrógenos.

Para la mujer, la exposición anormal a andrógenos determinará la masculinización de los genitales externos, y un ejemplo de ello es el crecimiento clitorídeo, fusión parcial de labios, en presencia de hiperplasia suprarrenal

congénita. Más grave es el efecto en fetos de sexo genético masculino, donde la insensibilidad a los andrógenos condicionará el desarrollo de vagina, genitales externos ambiguos o femeninos, ausencia de cuello uterino y útero, en presencia de testículos intraabdominales.

En la Figura 12-2 y Tabla 12-4 se resume la clasificación ESHRE/ESGE para las malformaciones del tracto genital femenino.

**Figura 12-2.** Representación de las malformaciones uterinas según ESHRE/ESGE

**Tabla 12-4.** Clasificación propuesta por la ESHRE/ESGE para las malformaciones del aparato genital femenino

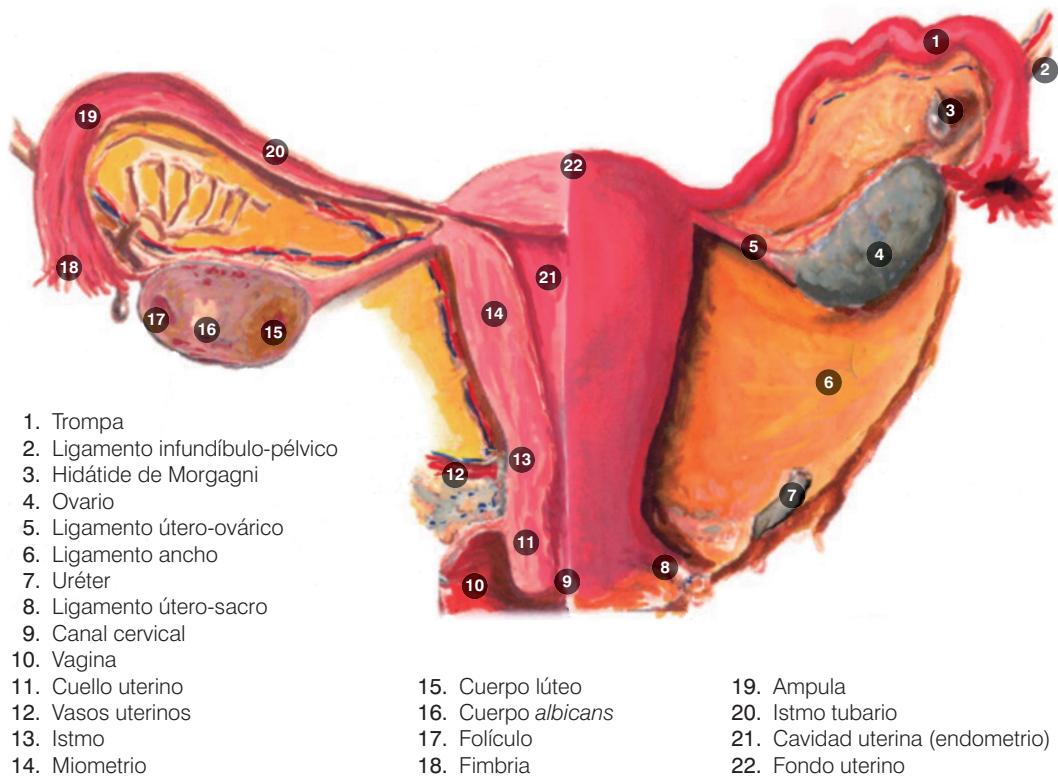
Anomalía uterina			Anomalía cervical/vaginal	
Clase principal	Subclase		Clase coexistente	
U0	Útero normal		C0	Cuello normal
U1	Útero dismórfico	a. Forma de T	C1	Cuello septado
		b. Infantil	C2	Cuello doble normal
		c. Otras	C3	Aplasia cervical unilateral
U2	Útero septado	a. Parcial	C4	Aplasia cervical
		b. Completo		
U3	Útero bicorporal	a. Parcial	V0	Vagina normal
		b. Completo	V1	<i>Septum vaginal longitudinal no obstrutivo</i>
		c. Bicorporal y septado	V2	<i>Septum vaginal longitudinal obstrutivo</i>
U4	Hemiútero	a. Con cavidad rudimentaria (cuerno comunicante o no)	V3	<i>Septum vaginal transverso o himen imperforado</i>
		b. Sin cavidad rudimentaria (sin cuerno/cuerno sin cavidad)	V4	Vagina aplásica
U5	Aplástico	a. Con cavidad rudimentaria (cuerno uni o bilateral)	Incluir descripción de otras anomalías asociadas	
		b. Sin cavidad rudimentaria (remanente uterino uni- o bilateral/aplasia completa)		

## ANATOMÍA DEL APARATO GENITAL FEMENINO

Como lo señalamos en la sección de embriología, el aparato genital femenino está formado por los órganos genitales internos y externos.

Conforman los genitales internos: los ovarios, las trompas de Falopio y útero (cuerpo y cuello uterino), todos ellos ubicados en la pelvis menor (Figura 12-3).

En la pelvis menor, los genitales internos están en estrecha relación con la porción pélviana del uréter, la vejiga y el recto sigmoideas. Por debajo de dichas estructuras se encuentra el diafragma pélvico (constituido por los músculos del elevador del ano y el músculo cocígeo), estructura de fijación y soporte para los órganos pélvicos y la parte superior de la vagina producto del revestimiento continuo de la fascia endopélvica.

**Figura 12-3.** Aparato genital interno femenino

De todas las estructuras que conforman los genitales internos, solo los ovarios no se encuentran cubiertos por peritoneo visceral. Es por ello que se les considera como órganos intraperitoneales. Entre los genitales internos (cuello uterino) y externos (vulva) se ubica la vagina.

Los genitales externos están conformados por la vulva y el monte de Venus o monte pubiano.

Los elementos que conforman la vulva incluyen: los labios menores y mayores, el clítoris, el bulbo del vestíbulo vaginal y las glándulas vestibulares menores (p. ej., Skene) y mayores o de Bartholin.

## Ovarios

Están ubicados en la pelvis, en relación a la fosa ovárica medial y posterior al ligamento ancho, y su tamaño de forma ovalada se modifica

a lo largo de la vida de la mujer. En promedio, en edad fértil, miden 4 x 2 x 1 cm y se reducen a un tamaño menor al de una almendra en la menopausia. Su irrigación proviene con predominancia de las arterias ováricas, ramas laterales de la aorta que ingresan al polo superior del ovario a través del ligamento infundíbulo-pélvico. En el mesovario y en el ligamento ancho, la arteria ovárica se anastomosa con ramas de ascendentes desde la arteria uterina, formando un arco vascular. La arteria en su trayecto por el ligamento infundíbulo-pélvico proporciona irrigación al uréter en su ingreso a la pelvis, lo que establece un estrecho contacto entre las estructuras. Este es un sitio en el que se puede lesionar de modo casual al uréter durante la cirugía pelviana (por ej., al realizar una salpingooforectomía). Las

venas ováricas drenan también, a través del ligamento infundíbulo-pélvico. A la derecha, en la vena cava y, a la izquierda, en la venal renal izquierda. El drenaje linfático de los ovarios ocurre casi siempre hacia el territorio periaórtico y pélvano (ilíaco externo e interno). Esto tiene importancia cuando se enfrenta un tumor maligno del ovario donde la linfadenectomía debe abarcar ambos territorios, alcanzando en particular el nivel de las venas renales cuando se trata del área periaórtica.

**Histología del ovario.** Se reconocen en él dos zonas al corte: una periférica llamada la corteza y una central eiliar, la médula. La corteza está revestida en su exterior por el epitelio superficial. La corteza contiene los folículos ováricos en sus diferentes etapas de evolución. El epitelio superficial es una monocapa de células mesoteliales modificadas, cúbicas, que tiende a aplandarse con los años. Esta capa deriva del endodermo del saco embrionario primitivo. El estroma de la corteza contiene células fusadas que pueden diferenciarse en:

- células foliculares de la teca interna o en células estromales luteinizadas cuando están alejadas del folículo;
- células estromales activas de forma enzimática.

Otras células presentes en la corteza son: células musculares lisas, células del tipo estroma endometrial, células deciduales, adipocitos, células de Leydig. En las mujeres en edad reproductiva la corteza representa más del 50% del volumen ovárico. Los oocitos presentes en ella son rodeados por células del estroma, constituyendo los folículos. Los folículos tienen distinto tamaño dependiendo del estado de maduración en que se encuentren. En su mayoría, los folículos son primordiales y se hallan dispuestos por debajo del epitelio superficial y la delgada capa albugínea. La mayoría en estado latente, a la espera de ser reclutados o de experimentar involución.

Tal como lo mencionamos en la sección de embriología, el número de folículos presentes en

el ovario es finito y se reduce de manera paulatina a lo largo de la vida, proceso que se inicia en la vida fetal. De hecho se estima que al momento de nacer, el número de folículos primordiales oscila entre un millón y cuatro millones. Al momento de la adolescencia son alrededor de 380.000 y a los 40 años no superan los ocho mil, mientras en la menopausia están ausentes o los pocos que restan están en franca involución. Contribuye a dicha reducción paulatina la foliculogénesis, un proceso continuo que ocurre durante la vida fértil de la mujer y que permite completar la maduración de los folículos primordiales en cada ciclo menstrual. Es así que al iniciarse un nuevo ciclo, producto del estímulo de la hormona folículo estimulante (FSH), empieza el proceso de reclutamiento folicular. Dicho reclutamiento implica la selección de un grupo de folículos que comienzan su maduración. Sin embargo, solo uno de ellos alcanzará la madurez y será objeto de ovulación (folículo dominante). El resto, pese a ser seleccionados, estará destinado a experimentar la atresia folicular. Se estima que 99,9% de los folículos presentes al nacer están destinados a sufrir atresia.

A continuación se resumen las etapas de la maduración folicular (más detalles se pueden encontrar en el capítulo de fisiología de la reproducción y del ciclo menstrual).

- a. **Folículo primordial:** oocito primario de 40 a  $70\text{ }\mu\text{m}$ , rodeado por una capa de células de la granulosa.
- b. **Folículo secundario o preantral** (oocito crece:  $120\text{ }\mu\text{m}$ , aumenta el número de capas que lo rodean, en total mide 50 a  $400\text{ }\mu\text{m}$ ): en esta etapa, las células vecinas del estroma conforman la teca interna (productora de hormonas esteroidales: andrógenos) y la teca externa.
- c. **Folículo terciario, antral o vesicular:** el folículo crece más aún, se acumula líquido, rico en estrógenos, que genera el antro. Así de un diámetro inicial de 0,2 mm llegará a alcanzar los 15 a 20 mm, cuando conforma el folículo maduro.

d. **Folículo maduro o de Graff:** aquí el oocito se ubica de modo excéntrico, rodeado por un cúmulo de células de la granulosa y que es más prominente en el antro folicular.

Durante el proceso de foliculogénesis, el oocito completa la primera división meiótica, originando el primer cuerpo polar y el oocito secundario.

Ocurrida la ovulación, las células de la granulosa y la teca que constituyan el folículo dominante sufren modificaciones y acumulan material lipídico, lo que confiere el color amarillo característico del cuerpo lúteo que han de conformar.

Si el óvulo no es fertilizado, la involución del cuerpo lúteo ocurre a los 14 días aproximados de liberado el oocito.

Dicho proceso de involución termina con la formación del cuerpo *albicans*.

De producirse un embarazo, el cuerpo lúteo crece y se mantiene funcional hasta las 6 a 8 semanas de la gestación para, con posterioridad, involucionar lentamente.

La gran variedad de estirpes celulares presentes en el ovario explican la amplia gama de patologías que en este pueden originarse. El mejor ejemplo de ello lo constituye la diversidad de histologías que pueden ser causa de tumor anexial, tanto neoplasias benignas como malignas. Así, pueden crearse tumores desde el epitelio superficial del ovario, tales como cistoadenoma y cistoadenocarcinoma (el más frecuente de la estirpe serosa), del epitelio germinal como el teratoma maduro y el tumor del saco vitelino, del estroma gonadal específico como el tecoma y el tumor de células de la granulosa y del estroma gonadal no específico como el fibroma y sarcoma ovárico.

El ovario contiene, además de las estructuras ya descritas, remanentes o vestigios embrionarios de los ductos mesonéfricos (epoóforo, paraóforo), rete ovarii y del paramesonefros.

En la menopausia, se hace evidente el adelgazamiento de la corteza, la ausencia de los folículos y el límite entre corteza y médula.

## Trompas de Falopio

Su función es capturar y transportar los óvulos desde la cavidad pélvica, una vez ocurrida la ovulación en los ovarios, y permitir su encuentro con los espermatozoides que hayan logrado traspasar el cuello y cavidad uterina hasta el lumen tubario, lugar donde por lo habitual ocurre la fecundación. Las trompas miden en promedio entre 10 y 12 cm de largo, y son irrigadas por vasos provenientes de las arterias ovárica y uterina. En términos histológicos la pared tubaria está conformada por cuatro capas: mucosa, muscular, subserosa y serosa. La mucosa de la trompa está constituida de manera predominante por el epitelio cilíndrico ciliado.

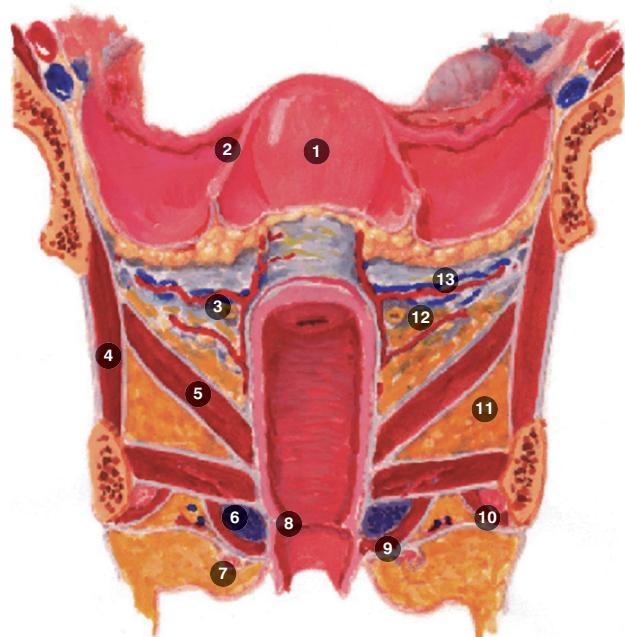
## Útero

Es el órgano de la gestación. Tiene forma de pera invertida y en él se identifican tres partes: cuerpo, istmo y cuello uterino. En la mujer adulta, nulígrada mide de 7 a 8 cm de largo, 5 cm de ancho y 3 a 4 cm en sentido anteroposterior (Figuras 12-3 y 12-4). El cuello uterino en la parte inferior tiene una porción intravaginal y una supravaginal, y mide de 2 a 3 cm aproximados de largo. La parte supravaginal del cuello uterino presenta una estrecha relación con las estructuras de la vía urinaria. Anteriormente se relaciona con la cara posterior de la vejiga y lateralmente se relaciona con el uréter, cuyo trayecto en el túnel del parametrio (tejido que circunda el cuello uterino) hacia la vejiga pasa cerca de 1 cm del borde lateral del cuello. Esta estrecha relación determina otro sitio de riesgo de lesión ureteral durante la cirugía ginecológica, en particular con la histerectomía. Entre el cuello uterino y el cuerpo se encuentra el istmo (1 cm).

La cavidad uterina tiene una forma que remeda un triángulo invertido y sus paredes, anterior y posterior, por lo común coaptan perfectamente entre sí. En los vértices de la base del triángulo es posible identificar los ostium tubarios. La longitud normal de la cavidad es de 6 a 7 cm y se encuentra recubierta de endometrio, el cual se modifica de modo cíclico producto del estímulo hormonal.

**Figura 12-4.** Corte coronal del aparato genital femenino

1. Útero
2. Ligamento redondo
3. Uréter
4. Músculo obturador
5. Elevador del ano (pubococcígeo, ileococcígeo)
6. Bulbo vestibular
7. Porción terminal ligamento redondo
8. Himen
9. Músculo bulbocavernoso
10. Músculo isquiocavernoso
11. Fosa isquiorrectal
12. Parametrio o ligamento cardinal
13. Vasos uterinos



Desde el punto de vista histológico del cuello uterino es importante señalar que en él existe la transición entre epitelio columnar propio de la cavidad endometrial a epitelio pluriestratificado escamoso propio de la vagina. En dicha zona de transformación se encuentra el límite escamo-columnar. Dicho límite se modifica a lo largo de la vida, producto de la influencia y cambios hormonales tanto endógenos (pubertad, embarazo, menopausia) como exógenos (p. ej., uso de anticoncepción hormonal o terapia hormonal de reemplazo).

La irrigación del útero proviene en su mayoría de la arteria uterina (rama visceral de la división anterior de la arteria ilíaca interna) (Figura 12-5). Dicha arteria alcanza el útero a nivel del istmo. En su trayecto hacia el útero, la arteria pasa por encima del uréter. En el útero, la arteria se divide en dos ramas: ascendente y descendente. La primera rama se anastomosa con la arteria ovárica y la segunda, con la arteria vaginal larga.

La inervación del útero nace desde el plexo hipogástrico inferior (Tabla 12-5).

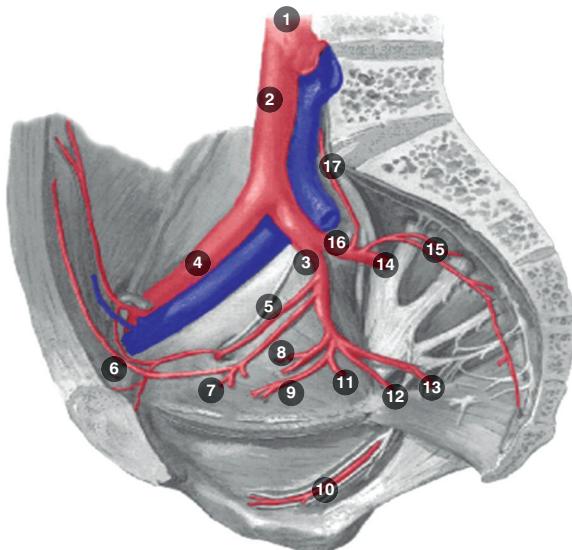
El drenaje linfático del útero es predominante al territorio pelviano (ilíaco interno y externo) y secundario al territorio periaórtico. Frente a una neoplasia maligna del cuerpo o cuello uterino, la linfadenectomía deberá ser extensa en la pelvis (alcanzando el nivel del nervio obturador cuando se extirpan los ganglios del territorio ilíaco interno). Ante la sospecha de compromiso tumoral ganglionar pelviano, la linfadenectomía deberá incluir además el segundo sitio de drenaje, esto es, el territorio periaórtico, por lo común por debajo del nivel de salida de la arteria mesentérica inferior en la cara anterolateral de la aorta.

### Vagina

Es un órgano tubular, fibromuscular revestido por un epitelio escamoso pluriestratificado. Su eje longitudinal con el útero forma un ángulo de 90° aproximados; por lo habitual abierto hacia

**Figura 12-5.** Irrigación de la pelvis

1. Aorta
  2. Ilíaca común
  3. Rama anterior ilíaca interna
  4. Ilíaca externa
  5. Obturatrix
  6. Umbilical
  7. Vesical superior
  8. Uterina
  9. Vaginal
  10. Canal pudendo (de Alcock)
  11. Recta medial
  12. Pudenda interna
  13. Glútea inferior
  14. Glútea superior
  15. Sacra lateral
  16. Rama posterior ilíaca interna
  17. Ileolumbar



**Tabla 12-5.** Nervios componentes del plexo lumbosacro

Nervio	Segmento espinal	Inervación
Iliohipogástrico	T12, L1	Sensorial: piel próxima a la cresta ilíaca, encima de la síntesis pubiana
Ilioinguinal	L1	Sensorial: cara medial porción superior muslo, monte de Venus y labio mayor
Femoral-cutáneo lateral	L2, L3	Sensorial: cara lateral del muslo a nivel de la rodilla
Genitofemoral	L1, L2	Sensorial: parte anterior de la vulva, cara medial y superior del muslo
Obturador	L2, L3, L4	Sensorial: cara medial del muslo, pierna, cadera y rodilla. Motora: músculos aductores del muslo
Glúteo superior	L4, L5, S1	Motora: músculos glúteos
Glúteo inferior	L4, L5, S1, S2	Motora: músculos glúteos
Femoral-cutáneo posterior	S2, S3	Sensorial: vulva y periné
Ciático	L4, L5, S1, S2, S3	Sensorial: mayor parte pierna; pie, articulaciones extremidad inferior. Motora: músculos cara posterior del muslo, pierna y pie
Pudendo	S2, S3, S4	Sensorial: piel perianal, vulva, periné, clítoris, uretra, vestíbulo vaginal. Motora: esfínter anal externo, músculos perineales, diafragma urogenital

delante (anteversoflexión uterina). Su longitud es de 7 a 8 cm. Su irrigación proviene desde las arteria uterina, vaginal larga y pudenda interna. En su porción más distal recibe ramas de la arteria rectal inferior. Su drenaje linfático es diferente entre los dos tercios superiores y el inferior, reflejo del origen embrionario distinto. Cabe recordar que los dos tercios superiores tienen origen en los ductos paramesonéfricos o de Müller, mientras el tercio distal comparte un origen común con la vulva en el seno urogenital. Así, la parte superior de la vagina tendrá un drenaje linfático similar al útero (territorio ilíaco) y la parte inferior drenará a los ganglios inguinales superficiales.

### Diafragma pélvico

Constituye el piso de la pelvis y está formado por el elevador del ano y el músculo coccígeo. Lateralmente se relacionan a los músculos piramidal y obturador interno. La fascia endopélvica recubre de manera continua su cara pélviana y se funde con el resto de las estructuras de soporte

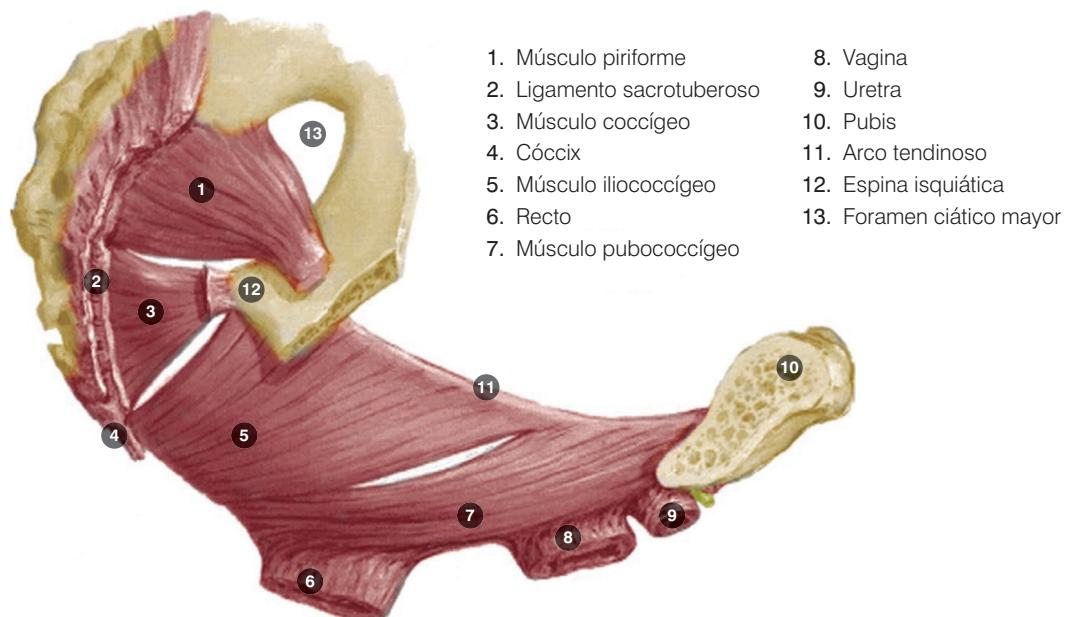
que la pelvis posee para las vísceras pélvicas (detalles de los músculos que lo conforman se pueden ver en las Figuras 12-6 y 12-7).

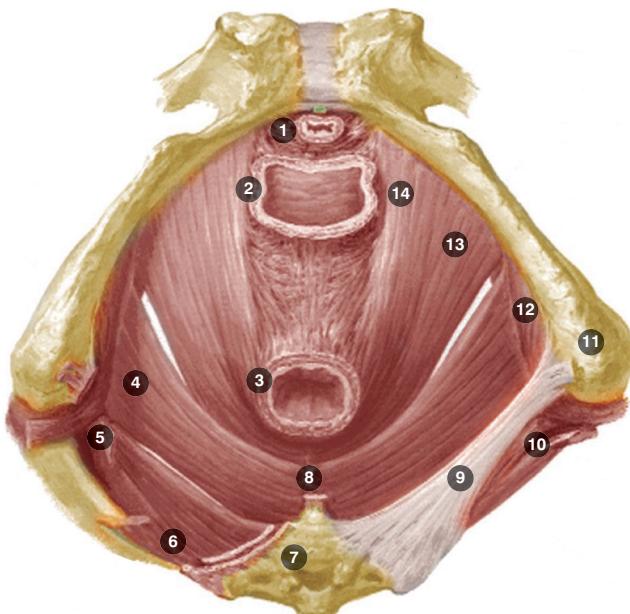
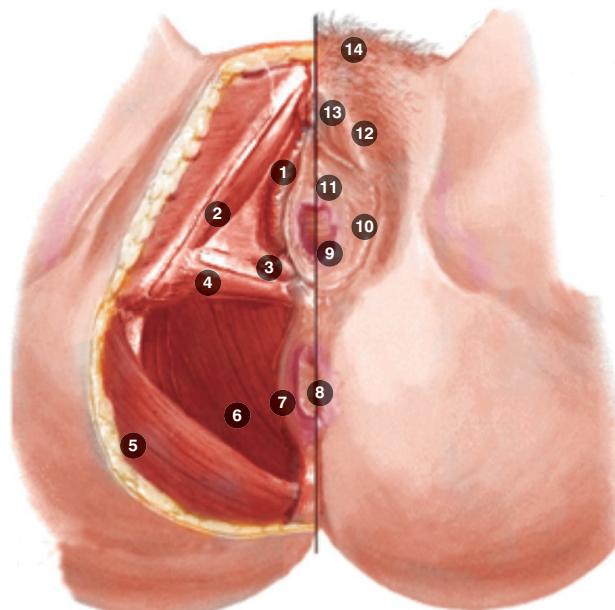
### Periné

Se ubica por debajo del diafragma pélvico. Se divide en dos triángulos: el anterior o urogenital y el posterior o rectal. El triángulo anterior contiene los genitales externos: vulva, vestíbulo vaginal e himen, y sus músculos relacionados. El triángulo posterior contiene el canal anal y la fosa isquierdorrectal. En la fosa isquierdorrectal transcurren los vasos y nervios pudendos.

El triángulo urogenital femenino está dividido por la vagina en dos mitades. La membrana perineal divide cada mitad en un compartimento superficial y uno profundo. En el compartimento superficial se encuentran el conducto de la glándula de Bartholin, los músculos perineales transversos superficiales, el isquicavernoso y bulbocavernoso. El compartimento profundo contiene la glándula de Bartholin, el plexo venoso vestibular, el esfínter

**Figura 12-6. Anatomía del diafragma pélvico (vista lateral)**



**Figura 12-7.** Anatomía del diafragma pélvico (vista inferior)**Figura 12-8.** Anatomía de los genitales externos y del periné

estriado de la uretra y los músculos perineales transversos profundos (Figuras 12-4 y 12-8).

### Inervación de la pelvis

Las estructuras de la pelvis reciben inervación tanto del sistema nervioso autónomo como del somático.

La inervación primaria de los órganos pélvicos: genital, urinario y gastrointestinal, y vasos sanguíneos es autónoma por vía tanto simpática como parasimpática. El plexo hipogástrico inferior proporciona la inervación autonómica de la pelvis vía tres plexos: plexo vesical, plexo hemorroidal o rectal medio y el plexo uterovaginal o ganglio de Frankenhaüser.

La inervación somática en la pelvis es provista por el plexo lumbosacro (Tabla 12-5). Dicho plexo proporciona inervación motora y sensitiva a la pared abdominal inferior, al diafragma pélvico,

al periné, la cadera y la extremidad inferior. Completan la inervación de la pelvis el plexo sacro y el cocígeo.

### Lecturas recomendadas

- Grimbizis GF et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Human Reproduction*. 2013; 28: 2032-2044.
- Healey A. Embryology of the female reproductive tract. En Mann G. et al. (eds.), *Imaging of gynecological disorders in infants and Children; Medical Radiology; Diagnostic imaging*. Berlín: Springer-Verlag; 2012; 21-30.
- Moore KL. Pelvis and perineum. En Moore K.L. et al. (eds.), *Clinically Oriented Anatomy*. 7th ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014; 326-434.
- Sadler TW. Sistema urogenital. En Sadler T.W. (ed.), *Langman's medical embryology*. 13th ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015; 250-276.

# Capítulo 13

## FISIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

CATALINA HITSCHFELD BELLOLIO Y RODRIGO MACAYA PIVET

### GENERALIDADES

La reproducción humana es sexuada, por lo que existe un dimorfismo sexual entre el hombre y la mujer. Se caracteriza por ser de baja eficiencia (fecundidad), ya que nos encontramos como especie entre los mamíferos superiores y es no condicionada, es decir, tenemos impulso sexual y no instinto.

Como mamíferos el desarrollo fetal ocurre en su totalidad en el útero materno, por lo que somos animales placentarios, con una de las gestaciones más largas del reino animal: 40 semanas. En la infancia temprana el recién nacido es de los más vulnerables del reino animal y depende en los primeros meses de vida de la lactancia materna para su supervivencia.

En este capítulo abordaremos la producción de gametos, el desarrollo fetal y la fecundación e implantación.

La esencia de la reproducción sexuada es que a partir de dos individuos se genere un otro, distinto a los progenitores, y esa es la razón de que la mujer presente miles de ovocitos y los hombres millones de espermatozoides en la edad fértil, de modo de lograr una variabilidad genética en la descendencia que perpetúe la especie. Cuando un individuo tiene una carga genética idéntica al progenitor, estamos frente a una clonación.

### Gametogénesis

La formación de un ser humano comienza con la unión de un ovocito secundario y un espermatozoide. Estos elementos son células altamente especializadas que alcanzan esta condición después de pasar por varios procesos, desde su origen en el período embrionario hasta el tiempo en que tanto el hombre como la mujer inician su vida reproductiva en la pubertad. La gametogénesis humana es el proceso de formación de estas células especializadas o gametos (células sexuales haploides, esto es, que tengan solo la mitad de la carga de cromosomas de las células somáticas) en hombres y mujeres por medio de la meiosis a partir de las células germinales diploides. Este proceso se realiza en dos divisiones cromosómicas llamadas primera y segunda división meiótica o también meiosis I y meiosis II.

La gametogénesis en el hombre se denomina espermatogénesis y dará origen al espermatozoide. En la mujer se llama ovogénesis y dará origen al ovocito. Durante la reproducción, la unión del espermatozoide y el ovocito dará origen al cigoto, restaurando la carga de genes diploide de la especie, mecanismo a través del cual la información genética será transferida a la descendencia.

La producción final de gametos masculino y femenino se logra por medio de una secuencia perfectamente coordinada de divisiones mitóticas, las dos divisiones meióticas, distribución del citoplasma y diferenciación celular. Sin embargo, entre los procesos de espermatogénesis y ovogénesis existe una diferencia esencial: si bien la espermatogénesis es un proceso continuo desde la pubertad, la ovogénesis no lo es. Las ovogonias entran en profase meiótica en una edad muy temprana la cual se detiene en un estado llamado dictioteno. La célula resultante, el ovocito I, rodeado de las células somáticas (pregranulosa), ahora se denomina folículo primordial. El conjunto de estos folículos forman la llamada “población de folículos de reserva”, desde los cuales, en cada ciclo, un número determinado de ellos se moviliza y crece alcanzando el estado de folículo preovulatorio o sigue el camino de la atresia que es la vía más común, ya que es muy excepcional que un ovocito sea ovulado, y la enorme mayoría va a la atresia o apoptosis.

## Espermatogénesis

Alrededor de la tercera semana de gestación, las células primordiales germinales migran hacia los testículos y darán origen a los gonocitos por medio de una **fase de multiplicación**. Estas células germinales diploides ( $2N$ ) llevan una carga genética completa de 46 cromosomas (22 pares de cromosomas autosómicos, un cromosoma sexual X y un cromosoma sexual Y). La división mitótica de estas células germinales (en la base del túbulos seminífero) da origen a las espermatogonias. Las espermatogonias se pueden localizar junto a las células de Sertoli, cercanas a la membrana basal, siendo estas las únicas células germinativas que se presentan antes de la pubertad. En un testículo infantil se pueden apreciar dos tipos celulares en la pared de los túbulos seminíferos: las células de Sertoli y las espermatogonias.

Las espermatogonias se dividen en dos variedades: tipo A y B. Las tipo A se aprecian en menor cantidad y son de forma oval, rodeadas por la célula de Sertoli, con núcleo oval, citoplasma

pálido y con granulación fina. Se dividen por mitosis y casi la mitad de las células hijas permanecen como tipo A, actuando como células madres mientras que el resto se transforma en espermatogonias tipo B. Las tipo B son mucho más numerosas, rodeadas de manera parcial por las células de Sertoli y están en contacto con otras espermatogonias tipo B. Tienen cuerpo celular redondo, núcleo esférico con grumos de cromatina y núcleo irregular. Al final de la última división de estas células, la división del cuerpo celular es incompleta y mantiene puentes intercelulares en las siguientes divisiones meióticas. Al final de la última división de las espermatogonias B, surgen los espermatocitos primarios. Estas células ocupan la zona media del epitelio y es en ellas donde ocurre la división meiótica.

En el período de madurez sexual se activa el sistema hipotalámico-hipofisiario y se inicia la formación de los espermatozoides. Durante una fase de crecimiento, las espermatogonias crecen y dan origen a espermatocitos de primer orden. En la fase de maduración, estos espermatocitos de primer orden sufren la primera división meiótica y dan origen a dos espermatocitos de segundo orden.

Estos espermatocitos completan con posterioridad la segunda división meiótica y dan origen a 4 espermátidas, con 23 cromosomas cada uno (la mitad de ellos con un cromosoma sexual X y la otra mitad con un cromosoma sexual Y). Por último, las espermátidas dan origen a los espermatozoides mediante la fase de diferenciación o espermiogénesis.

Las espermátidas son células pequeñas que muestran gran desarrollo de mitocondrias y aparato de Golgi.

Durante la espermiogénesis se observan los siguientes cambios:

- El aparato de Golgi forma vesículas que se unen creando una vesícula acrosómica que se une a la membrana externa de la envoltura nuclear, rodeando el núcleo hasta cubrir la mitad de él. Con posterioridad se condensa el material acrosómico y la membrana de

la vesícula forma en el núcleo el capuchón cefálico.

- En el polo opuesto del núcleo se inicia la formación del flagelo necesario para el desplazamiento del espermatozoide. Al inicio en su desarrollo aparece el machete o cortina de microtúbulos que rodea la parte inferior del núcleo y que participa en los cambios de formas nucleares y en la implantación del flagelo.
- El gran número de mitocondrias que están en la masa remanente de citoplasma rodean la pieza media del flagelo y crean la vaina mitocondrial.

Finalmente el espermatozoide estará compuesto por:

- Una cabeza, que contiene el pronúCLEO portador de la información genética, el acrosoma contenedor de las enzimas hidrolíticas que degradarán la zona pelúcida, una estructura glicoproteica que rodea al ovocito y una delgada capa de citoplasma, todo ello envuelto en una membrana plasmática que lo une al cuello. Tiene una media de 4 o 5  $\mu\text{m}$  de largo.
- El cuello, corto y estrecho, con su placa basal separa la cabeza de los centriolos modificados. De uno de ellos (el distal) se origina el flagelo.
- La pieza media (4 o 5  $\mu\text{m}$  de longitud) posee una gran cantidad de mitocondrias concentradas en una vaina helicoidal que dan la energía al espermatozoide a través de la producción de ATP.
- La cola, que entrega movilidad al espermatozoide (zona flagéllica recubierta solo de membrana).

## Ovogénesis

La ovogénesis es el proceso de maduración de la célula germinal femenina desde su diferenciación en ovogonia hasta su maduración en el óvulo a través de distintas divisiones celulares, primero de tipo mitóticas y al final por meiosis.

Si bien se inicia en la vida prenatal embrionaria, puede terminar en cualquiera de los años de vida reproductiva, desde la pubertad hasta el fin de la vida fértil en la menopausia.

El gameto femenino siempre muestra dos períodos largos de reposo. Para reanudar el primer período de reposo debe ocurrir la ovulación. Para reanudar el segundo período de reposo debe ocurrir la fertilización. Solo después de estos dos eventos la ovogénesis podrá proseguir. De no ser así, la célula germinal degenera en la fase que se encontraba (ovocito primario y ovocito secundario de manera respectiva). En la espermatogénesis, una vez iniciado el proceso este concluirá en 60 días aproximados.

La célula germinal primordial se origina en la pared del saco vitelino en la tercera semana de vida embrionaria. Luego migra hacia el pliegue o cresta gonadal, el cual penetra. Existen un promedio de 1.700 células germinales antes de iniciar la migración y se duplican al finalizar esta migración. En la cresta gonadal se diferencia en ovogonia, manteniendo sucesivas mitosis. Con posterioridad ocurre una fase prefolicular, que corresponde a una etapa indiferente del desarrollo gonadal, donde se observan los cordones sexuales constituidos por ovogonias y las células epiteliales delimitadas por una membrana basal. En el humano la foliculogénesis comienza entre la 11 y 12 semana de gestación con la fragmentación de estos cordones sexuales.

En el ovario inicial, estas células germinales ubicadas de forma periférica aumentarán de tamaño y entran en proceso de meiosis (ovocitos primarios). El tiempo de desarrollo folicular dependerá de si este ovocito logra la etapa de diploteno (dictioteno), subfase de la primera profase de la meiosis. El primer folículo en formarse es el primordial, el que contiene un ovocito primario de 25 a 35  $\mu\text{m}$ , rodeado por células epiteliales poco diferenciadas y una membrana basal externa. Estos folículos se ubican en la corteza por debajo de la cápsula fibrosa del ovario. Al quinto mes de vida fetal se alcanzará un máximo de 7 millones de estos folículos, los cuales reducirán

su cantidad a 2 millones de ellos al momento de nacer. Durante la infancia la mayor parte de ello sufrirá un proceso de apoptosis. En el comienzo de la pubertad habrán cerca de 400.000 a 500.000 ovocitos primarios y solo cerca de 400 llegan a ovular. En promedio menos del 1% finalizan la ovogénesis al ser fertilizados. Es importante señalar que los ovocitos muestran una función destacada en la diferenciación del tejido esteroidogénico de los ovarios. Por otro lado, las células foliculares inducen el crecimiento y la síntesis del ADN del ovocito, evento necesario antes de que inicie su división meiótica. El ovocito, por su parte, induce la proliferación, desarrollo y función de las células foliculares.

Aún se desconoce cómo los folículos primordiales salen de su reposo e inician su desarrollo, pero claramente esta etapa inicial es independiente de la acción de las gonadotropinas. Durante la pubertad un número de entre 5 y 15 folículos primordiales inician un crecimiento basal lento con cada ciclo ovárico estimulados por factores de crecimiento, citoquinas, esteroides y constituyentes de la matriz extracelular. En el transcurso de la maduración del folículo, el ovocito se capacita duplicando y distribuyendo sus organelos citoplasmáticos, incluidos los cambios en la zona pelúcida. Durante su crecimiento y madurez posterior las hormonas FSG y LH ejercen su efecto sobre este folículo y alcanzan un tamaño de 25 mm de diámetro, llamado folículo terciario, maduro o de Graff. Este folículo tiene una mayor cantidad de receptores de FSH y LH, logrando su madurez completa. En el folículo dominante, ubicado en la superficie del ovario, aumenta la concentración de LH. Esto reanuda la primera división meiótica y completa la ovulación. En la fase final de la división, la partición del citoplasma es desigual, resultando una célula afuncional o cuerpo polar de menor tamaño y una de mayor tamaño, el ovocito secundario, el cual entra en meiosis II. El cuerpo polar y el ovocito secundario son células haploides y con cromosomas duplicados.

Una vez ocurrida la ovulación se forma la placa metafásica y de nuevo se detiene el proceso de meiosis II, inducido por un complejo proteico llamado factor citostático. El ovocito secundario se mantiene junto al cuerpo polar rodeado de la zona pelúcida y un círculo irregular de células foliculares (corona radiada) unidas a él. Una vez fuera del ovario, el ovocito es transportado por la trompa de Falopio, transportado a la región ampular y eventualmente fecundado por uno de los 200 a 300 espermatozoides presentes. Si no existe fecundación, el ovocito secundario degenera 12 a 24 horas después de su ovulación sin terminar la ovogénesis. Si la fertilización ocurre, se reanuda la segunda división meiótica. Otra vez la célula se divide en forma no proporcional, generando un nuevo corpúsculo polar afuncional y un óvulo (ovocito fertilizado) que recibe la mayor parte del citoplasma y con 23 cromosomas contenidos en el pronúcleo femenino que se unirán al pronúcleo masculino, también con 23 cromosomas (23 X o 23 Y), completando así la ovogénesis. La mezcla de cromosomas femeninos y masculinos, llamada anfimixis, termina la formación del cigoto y con ello el inicio de un nuevo ser, que desde que finaliza la primera mitosis ya tiene dos células. El cigoto humano no pasa por un período de una célula única diploide, lo que ocurre en otras especies, y se llama singamia. Los cuerpos polares remanentes desaparecerán en los días siguientes. Este es uno de los momentos más lábiles de la reproducción humana y es donde se produce las alteraciones genéticas debido al aumento de la edad materna.

Las enzimas encargadas de la formación de los microtúbulos y el uso mitótico para la segregación de las cromátides hermanas, que vienen del citoplasma ovocitario son de menor calidad con la edad, por lo que no se reparte de modo equitativo el contenido cromosómico en las células hijas, generando las aneuploidías como el síndrome de Down.

## EL DIMORFISMO SEXUAL DEL HOMBRE Y LA MUJER

### El sexo

El sexo es la expresión del contenido genético que se encuentra en los cromosomas sexuales de cada individuo XX o XY, es altamente conservado en todas las especies (se cree que lleva 300 millones de años desde que se originó desde genes autosómicos ancestrales) y está sujeta a la modulación de algunos genes autosómicos. La información genética de los cromosomas sexuales es a lo que nos referiremos como sexo genético y este último está condicionado por el efecto del ambiente.

El sexo genético para llegar a determinar los caracteres secundarios, el desarrollo de los genitales y al final una conducta sexuada, requiere que se completen con éxito todas las etapas del desarrollo embrionario, fetal y vida postnatal que comprende la infancia como lactante y niño, la pubertad y adolescencia hasta la vida reproductiva. A lo largo de todas esas etapas se pueden presentar distintos insultos cuyo efecto en el ámbito reproductivo depende del momento en el que ocurre y puede tener consecuencias para toda la vida.

El sexo fenotípico son los caracteres secundarios que atribuimos al hombre y la mujer como la barba, las mamas, los genitales, los gestos y maneras.

El sexo psicológico es la identificación o no del sujeto con su género, cómo se reconoce a sí mismo. Cuando esta se altera, puede darse la transexualidad, una disfunción sexual severa, que en nuestro país tiene cobertura por el Estado para su cirugía.

El sexo social se refiere a cómo las demás personas perciben el género de un individuo.

### Expresión del sexo genético

La mayor parte de las zonas genética activas comprendidas en el cromosoma X están contenidas en el cromosoma Y, por lo que son las zonas correspondientes del cromosoma X, pero el cromosoma Y se distingue por traer la información genética esencial para la formación testicular.

Los hombres son heterogaméticos y la necesidad de un gen que determine la diferenciación hacia el hombre es esencial en los mamíferos, el gen SRY es dominante y es el que impide que se desarrolle una mujer por defecto (XO, XX) de fenotipo femenino. Por esta razón no sería necesario una señal de diferenciación hacia la mujer, lo que ocurriría por defecto. Al mismo tiempo, en la mujer habría una represión activa de los genes masculinos para impedir una inestabilidad genética, por ejemplo frente a mutaciones, a través de genes no ligados entre sí.

El gen que determina la formación testicular por excelencia es el gen SRY y su efecto río abajo SOX-9 desencadena una cascada de señales, capaces de llevar la gónada indiferenciada en la cresta urogenital hacia la espermatogénesis con las dos líneas celulares: germinales y somáticas (células de Leydig y de Sertoli, respectivamente).

Como el gen SRY tiene una expresión tan regulada no es del todo conocida, y en parte se ha determinado en base al estudio genético de disfunciones sexuales en seres humanos y animales *knock-out*. A pesar de que hay regiones SRY muy conservadas entre las distintas especies la regulación del gen varía de manera importante entre ellas, a lo que hay que sumar en que en los distintos días de la vida embrionaria hay una activación diferente del gen en las diferentes líneas celulares, por lo que esta materia aún se encuentra en investigación.

Existen tres factores de transcripción principales que se unen al locus de SRY y cada uno está regulado a su vez por una combinación de otros factores, de proteínas, modificadores posttranslacionales, reguladores río arriba y factores primarios. Una vía es la de la insulina (INSR/IGF1R), que induce la expresión de Gadd45 y las MAP-quinasas, y de manera simultánea se involucra SIX1 y SIX4 que aumenta la expresión de FOG2 que se une a GATA4, lo que resulta en un complejo capaz de activar el promotor de SRY. La segunda vía es a través de CITED2, WT1 que activa NR5A1 en un locus desconocido de SRY y al final la vía de WT1, cuya regulación se encuentra en estudio.

Frente a la ausencia de señal de SRY la gónada indiferenciada se dirige hacia el ovario, y en este, por otro lado, no existiría un gen preponderante y las líneas germinales y somáticas (ovocitos y células de la granulosa) se sostendrían a través de genes diferentes de un modo más o menos independiente entre sí.

El desarrollo embrionario normal del ovario es fundamental para una vida reproductiva exitosa, porque de él depende el tamaño del pool de folículos del cual va a disponer la mujer en su edad fértil, un pool de folículos que no es renovable, sino finito.

La unidad básica del ovario es el folículo, el que consiste en un ovocito rodeado de células de la granulosa y una matriz extracelular, de esta manera logran mantenerse desde el inicio del ovario hasta la edad adulta. Luego de establecerse como esta unidad básica estos folículos primordiales serán reclutados, se diferencian y se desarrollan de forma de ser fertilizables. En paralelo se desarrollan las células de la teca y granulosa capaces de producir estrógenos y andrógenos, respectivamente, lo que culmina luego de la menarquía con la con ovulación, completando entonces el desarrollo y la diferenciación folicular.

Uno de los primeros eventos que determina el desarrollo del ovario es la inactivación de uno de los dos pares de cromosoma X en el cigoto. Esta inactivación se mantiene en las células somáticas, pero no en las ovogonias o células germinales primordiales, donde los dos cromosomas X se hallan activos sin que ocurra un cambio genético a nivel del DNA, pues es una regulación epigenética, por metilación del DNA y acetilación de las histonas y la organización de la cromatina, un mecanismo de activación e inactivación de genes no transcripcional. A este nivel podría haber un rol de *imprinting*, es decir, una modificación de la expresión génica por cambios de las proteínas que organizan la cromatina, lo que se encuentra en estudio en la actualidad como uno de los mecanismos por el cual el ambiente podría modificar la fertilidad de las personas.

En el humano las células germinales primordiales migran desde el saco vitelino al mesodermo extraembrionario para colonizar las crestas urogenitales a las 6 semanas de embarazo. Una vez completada la migración las gónadas son bipotenciales por un período que va desde las 7 semanas de gestación hasta que el sexo está definido.

El gen *FOXL2* (*forkhead box L2*) es indispensable para la histogénesis de las células de la granulosa y cuando su expresión está truncada no se desarrollan los folículos. A su vez cuando solo un alelo está inactivo se puede observar a una falla ovárica prematura. La expresión de *FOXL2* es independiente de la presencia de los ovocitos (célula germinal), aunque en su ausencia hay desarrollo de la línea gonadal, pero la meiosis de los ovocitos se ve retrasada, afectando el desarrollo del ovario. Otros genes preponderantes en la línea somática serían *Rspo1* y *WNT4* (*wingless-type MMTV integration site family member 4*). La línea germinal del ovario estaría sujeta a la activación de *LHX8T* y folistatin (FST). Estos genes a su vez tienen una autorregulación entre sí que se encuentra en estudio.

La ausencia de *FOXL2* se puede acompañar de una inversión en la diferenciación de un ovario hacia un testículo por una expresión de *SOX-9*, sin la presencia de SRY tan precozmente como a los 13 días postcoito en el ratón o cuando existe una depleción de los ovocitos al nacer con la consiguiente virilización genital en la vida postnatal temprana. Esto último sugiere que para mantenerse la diferenciación hacia el ovario se requiere la presencia de los genes del ovario y no solo la ausencia de SRY.

El ovario humano durante la vida fetal requiere que se completen dos procesos: que se establezca la población de folículos primordiales y el reclutamiento de los folículos primordiales hacia una población de folículos en desarrollo. En términos comparativos en la hembra de ratón al nacer se espera que todos los folículos primordiales ya estén en estados más avanzados como un ovocito tipo I, ya que en ambas especies

los ovocitos primordiales deben desarrollarse a un ovocito tipo I.

En el feto femenino, a las 6 o 7 semanas de vida las células germinales entran a un estado premeiótico donde la activación del gen SYCP facilita que la ovogonia entre en meiosis y la consiguiente recombinación genética de la meiosis I. Una vez que se establece el inicio de la meiosis, la ovogonia interactúa con las células somáticas y las células de la granulosa. Entre las 8 y 13 semanas de gestación estas ya se dividen en dos grupos: las que van a dar el címulos oóforo y las células de la periferia. El inicio de la meiosis es lo que confiere la capacidad de la ovogonia de transformarse en ovocitos. Muchos ovocitos irán a la atresia en este momento, mientras otros lograrán entrar en la profase I y quedarán detenidos o suspendidos en el tiempo por años o décadas hasta que el reclutamiento cíclico (dependiente de gonadotropinas) o la ovulación lo liberan de este período de "hibernación" en el cual espera completar su desarrollo. Cuando se afecta el mecanismo por el cual los ovocitos recuperan la meiosis puede darse la pérdida de ovocitos y la consiguiente infertilidad.

## La ventana de implantación

Como se ha podido dilucidar en este capítulo, la capacidad reproductiva de un individuo se adquiere al mismo tiempo en que se va diferenciando hacia un sexo, es un proceso continuo que no se puede dividir de manera arbitraria, ya desde que se forma un nuevo ser hasta que este tiene la capacidad de generar una descendencia.

Completada la adolescencia y en fase reproductiva un hombre y una mujer fecundan un cigoto, la fecundación ocurre en la región ampular de las trompas de Falopio. El período más efectivo para la fecundación es cuando el coito se produce en las 24 horas previas a la ovulación, de modo que por lo general los espermatozoides ya se encuentran en la trompa cuando esta se produce. Al contrario de lo que el público general refiere, la fertilización humana es un proceso largo que desde que ingresa un espermatozoide al ovocito

hasta que se genere un embrión de dos células se demora 24 horas. El embrión viajará a través de señales quimiotácticas del transporte tubario por un período de 4 días, llegando al útero entre el día 4, de mórula (16 a 32 células) o de blastocisto (que presenta líquido o una cavitación en su interior).

Este es uno de los momentos claves del éxito de la reproducción humana.

Se estima que la fecundidad humana, definida como la capacidad de un coito desprotegido de concluir en un feto viable según datos históricos en el mejor de los casos es de 30% y de que los embriones fecundados hasta 75% se perderían en la etapa de implantación. Esto se traduce que la implantación es uno de los filtros más importantes de la especie como un modo de evitar un embarazo destinado a un mal resultado.

El endometrio humano es un órgano dinámico y altamente especializado que responde a los cambios cíclicos de los esteroides sexuales estrógenos y progesterona, citoquinas y chemoquinas que tienen como función permitir la adhesión e invasión del blastocisto, generando un embarazo inicial exitoso. Durante la mayor parte del ciclo menstrual el endometrio no es receptivo al embrión, pero se torna receptivo durante la fase secretora media, que comprende entre el día 20 y 25 en mujeres con ciclos regulares de 28 días, o desde el día +7 a +11 posterior al máximo de LH, tomando el día máximo de LH como el día 0.

El tiempo de implantación se calcula a través del *dating* o edad del endometrio en fase a través de métodos histológicos como los de pinópodos de Noyes. Hoy la receptividad endometrial es materia de investigación en medicina reproductiva de alta complejidad y se ha evaluado su genómica, proteómica, metabolómica y lipómica para identificar cuándo es el momento más propicio para una transferencia embrionaria exitosa, de lo cual podemos concluir que su fina regulación e intercambio está implicada en la fecundidad de un ciclo determinado. Entre estos marcadores clásicos se encuentran las integrinas, MUC1 (mucina 1), calcitonina, LIF (*leukemia inhibitory*

factor), la ciclooxygenasa 2 y HOXA10 (homeobox A10), pero ahora se estima que existen más de 237 genes implicados. Se evalúa el tiempo de implantación con estudios de microarreglos, en un ciclo previo con una correlación entre los diferentes marcadores de 66% entre distintos grupos de estudio y una alta reproducibilidad entre los ciclos. Se toma una biopsia del endometrio en un ciclo previo, se identifica la ventana óptima y en un ciclo diferido se transfiere en el momento ideal diagnosticado de manera previa. Esto ha demostrado ser mejor y más consistente que la histología que tenía variaciones muy amplias de hasta 40% entre ciclos consecutivos.

En varias patologías se ha identificado una diferente expresión de factores de crecimiento y citoquinas, por los cuales entre otros factores se les atribuye una menor fecundidad, como el pólipos endometriales, la endometriosis y el hidrosalpinx.

Una vez en la cavidad uterina el blastocisto estará dos a tres días sin adherirse, período en el cual realizará el proceso de eclosión (días quinto y sexto) a través del cual abandona la zona pelúcida que lo rodea.

El blastocisto consiste en el embrión que ya ha separado su masa celular interna (que generará el embrión propiamente tal) del trofoblasto que rodea al embrión (que dará origen a la placenta y las membranas).

Por último, el embrión está listo para contactar el endometrio. Durante todos estos días el trofoblasto más externo se ha diferenciado y adquirido la capacidad de adherirse al endometrio por la expresión de proteínas y ligandos de la matriz extracelular, ha modificado la expresión del sistema HLA, de modo de pasar inadvertido por el sistema inmune de la madre e inicia el proceso de aposición y al final la invasión.

Cuando hay intercambio hormonal con la decidua materna a los 14 días post ovulación se espera tener un test de HCG en sangre positivo, confirmando la implantación.

### Lecturas recomendadas

- Alberts B, Bray D, Lewis J, eds. Biología molecular de la célula. Barcelona: Ediciones Omega; 1996.
- Arrau EJ, Bustos O, Hoecker S, Ramos CA. Biología de la reproducción animal. Santiago: Edit. Andrés Bello; 1981.
- Cheong YI, Boomsma C, Heijnen C, Macklon N. Uterine secretomics: a window on the maternal-embryo interface. *Fertil Steril*. 2013 Mar 15; 99 (4): 1093-1099. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.144. Epub 2013 Feb 20.
- Díaz A, Rojas N, Merzon G, Martínez A. Biología 2000. Caracas: McGraw-Hill Interamericana de Venezuela; 2001.
- Díaz-Gimeno P, Ruiz-Alonso M, Blesa D, Simón C. Transcriptomics of the human endometrium. *Int J Dev Biol*. 2014; 58 (2-4): 127-137.
- Fried, G. Biología Schaum. México DF: McGraw-Hill Interamericana de México; 1990.
- Garrido-Gómez T, Ruiz-Alonso M, Blesa D, Diaz-Gimeno P, Vilella F, Simón C. Profiling the gene signature of endometrial receptivity: clinical results. *Fertil Steril*. 2013 Mar 15; 99 (4): 1078-1085.
- Hale DW. Mammalian spermatogenesis. In Villar HO, ed. Advances in Genome Biology. Nueva York: JAI Press; 1981; pp. 249-304.
- Hesham Al-Inany MD. Gynaecology & Obstetrics. Egipto: Dept. Kasr El-Aini Hospital, Cairo University.
- Larney C, Bailey TL, Koopman P. Switching on sex: transcriptional regulation of the testis-determining gene Sry. *Development*. 2014 Jun; 141 (11): 2195-2205.
- Morales ME, Merchant H, de la Garza CE, López N. Gametogénesis. I. Revisión de la literatura, con enfoque en la ovogénesis. (Artículo de revisión). Medicina Universitaria. 2006; 8 (32): 183-189.
- Motta PM, Makabe S, Nottola SA. The ultrastructure of human reproduction. I. The natural history of the female germ cell: origin, migration and differentiation inside the developing ovary. *Hum Reprod Update*. 1997 May-Jun; 3 (3): 281-295.
- Sarraj MA, Drummond AE. Mammalian foetal ovarian development: consequences for health and disease. *Reproduction*. 2012 Feb; 143 (2): 151-163. doi: 10.1530/REP-11-0247. Epub 2011 Nov 21.

- Schlessinger D, Garcia-Ortiz JE, Forabosco A, Uda M, Crisponi L, Pelosi E. Determination and stability of gonadal sex. *J Androl.* 2010 Jan-Feb; 31 (1): 16-25.
- Sloboda DM. Reproduction in females: the role of the early life environment. *Human Reproduction Update.* 2011; 17 (2): 210-227.
- Svingen T, Koopman P. Building the mammalian testis: origins, differentiation, and assembly of the component cell populations. *Genes Dev.* 2013 Nov 15; 27 (22): 2409-2426.
- Veitia RA. FOXL2 versus SOX9: a lifelong “battle of the sexes”. *Bioessays.* 2010 May; 32 (5): 375-380.
- Wassarman PM, Litscher ES. Sperm-egg recognition mechanisms in mammals. *Curr Topics Dev Biol.* 1995; 30: 1-19.
- Zhang S, Lin H, Kong S, Wang S, Wang H, Wang H, Armant DR. Physiological and molecular determinants of embryo implantation. *Mol Aspects Med.* 2013 Oct; 34 (5): 939-980.

## Capítulo 14

# SEMILOGÍA GINECOLÓGICA

PAULA SPERRY S. Y NICANOR BARRENA G.

### INTRODUCCIÓN

La semiología es aquella ciencia que estudia los síntomas y signos observados durante la evaluación de una paciente, en este caso, de una paciente ginecológica. Dicha evaluación se efectúa mediante la anamnesis, el examen físico general, el examen ginecológico y si fuera necesario, solicitando algún examen complementario. No se debe olvidar que la semiología ginecológica debe ser siempre un complemento a la semiología general y que es fundamental para una adecuada evaluación, orientación diagnóstica, elección de tratamiento y pronóstico de la paciente.

Para hacer una evaluación adecuada es fundamental lograr entablar una buena relación médico-paciente y contar con un ambiente grato y privado, que refleje respeto y discreción, para que así la paciente refiera con tranquilidad sus problemas y se realice un examen ginecológico adecuado.

### LA ANAMNESIS

El interrogatorio es fundamental en la evaluación de la paciente ginecológica y por lo general aporta el principal elemento de orientación diagnóstica. Como la anamnesis constituye la primera aproximación a la paciente, la forma en la que se realice el interrogatorio es de suma relevancia para entablar una relación médico-paciente adecuada, basada en el respeto y la confianza. Para ello es fundamental prestar constante atención

y mostrar interés mediante una escucha activa de lo que nos relata la paciente. Al interrogarla se debe utilizar siempre un lenguaje simple y comprensible, sin tecnicismos, de modo de asegurar una adecuada comunicación. Facilitan la escucha activa una posición corporal receptiva, mirar a los ojos al paciente e ir verbalizando pequeños resúmenes de la información relevante aportada por la paciente de manera que ella se sienta contenida y comprendida a medida que transcurra la consulta.

Para la entrevista debemos contar con un lugar adecuado, que posibilite el contacto visual y que resguarde la privacidad de la paciente, de forma que se sienta cómoda para expresar sus problemas. Se requiere además un sistema de registro que nos permita contar con esa información tanto en las consultas sucesivas como a otros profesionales.

En general, resulta útil tratar de seguir siempre un esquema de interrogación para no omitir información importante, pudiendo servir para este objetivo la utilización de una plantilla preformada como guía.

La anamnesis ginecológica debe recolectar la siguiente información:

- **Datos de la consulta.** Fecha, especialidad y nombre del médico que realiza la atención.
- **Identificación de la paciente.** Nombre completo, RUT, edad, estado civil y datos del cónyuge si fuera pertinente, ocupación y previsión de la paciente. Además, resulta

relevante consignar algún número telefónico o domicilio para contactar a la paciente en caso de necesidad.

- **Motivo de consulta.** Se inicia la anamnesis identificando el problema más importante para la paciente, lo cual nos ayuda a dirigir la interrogación posterior y asimismo conforta a la paciente al percibir que pronto atendemos al problema que la lleva a consultar. Diversos autores coinciden en que se debe consignar el motivo de consulta en la ficha clínica tal cual como es referido por la paciente; por ejemplo: “dolor de ovarios” o “ardor genital”.
- **Enfermedad actual.** Se interroga de manera dirigida sobre el problema principal, para así caracterizar en forma más detallada la enfermedad actual. Debemos consignar el inicio de la sintomatología, su carácter (intermitente, persistente, progresivo), duración, localización, intensidad, agravantes y atenuantes de las molestias, etcétera.

Las principales afecciones ginecológicas que llevan a una paciente a consultar son la presencia de flujo vaginal anormal, alteración de los flujos rojos y dolor pélvico. Otros motivos de consulta frecuentes son disfunciones sexuales, infertilidad, problemas mamarios y síntomas climatéricos.

Frente a una paciente que consulta por flujo vaginal, siempre debemos evaluar su aspecto, color, cantidad, olor, presencia de prurito vulvovaginal, ocasiones anteriores en que se ha presentado, vida sexual, posible sintomatología del cónyuge, tratamientos recibidos, etcétera. Se denomina leucorrea a la presencia de flujo vaginal no fisiológico ni hemático, que excluye a la “mucorrea fisiológica” periovulatoria, de pocos días de evolución y asintomáticas, como expresión del máximo estrogénico preovulatorio.

La leucorrea no es una enfermedad, sino un síntoma y, por lo tanto, no tiene un cuadro clínico determinado y variará de acuerdo con el factor etiológico de su aparición. Así, por ejemplo, tendremos:

- en la tricomoniasis, la leucorrea será fluida, bien ligada, de color blanco-amarillento, espumosa y mal oliente;
- en la candidiasis será blanca, en forma de grumos, con apariencia de leche cortada;
- en la gonorrea, será purulenta y de mal olor; y
- en la vaginosis, será fluida, grisácea y muy variable en cantidad y síntomas.

El diagnóstico de las diferentes causas de leucorrea se basará en lo principal en el cuadro clínico, y según necesidad en la realización del estudio de flujo vaginal, ya sea en fresco, coloración de Gram o en cultivos.

La alteración de los flujos rojos también es un motivo de consulta habitual en la consulta ginecológica, y para reconocerlas es imprescindible recordar las características que presenta una menstruación normal. Existen diferentes definiciones de la menstruación, pero preferimos la que la define como una hemorragia fisiológica periódica, que ocurre a intervalos aproximados de cuatro semanas y que se origina en el endometrio.

Las características de una menstruación normal son:

- **Intervalo:** por lo común, el intervalo menstrual es de 28 días, pero esta regla tiene muchas excepciones no solo entre las distintas mujeres, sino aun en el caso de una mujer determinada. Se considera dentro del rango normal aquellas que oscilan entre 21 y 35 días.
- **Duración:** por lo regular el período menstrual dura de 3 a 5 días, aunque puede oscilar entre 2 y 8 días, límites estos que son completamente normales. Por lo general para una mujer determinada, la duración de la regla es bastante uniforme, aunque a veces puede variar después de partos, abortos u operaciones del aparato genital.
- **Cantidad:** la pérdida de sangre es de unos 50 ml y en la práctica podemos calcularla tomando como base el número de apóstitos utilizados, la presencia de coágulos, si mancha su ropa interior, etcétera.

- **Aspecto:** el flujo menstrual tiene un color rojizo oscuro, característico, análogo al de la sangre venosa y es incoagulable, pero con frecuencia pueden formarse pequeños coágulos.

Así, frente a una paciente que consulta por sangrado genital, debemos detallar de manera exhaustiva a qué tipo de sangrado corresponde, especificando si es un sangrado menstrual regular (menorragia) o si el sangrado se presenta en el período intermenstrual, en cuyo caso estaríamos frente a una metrorragia o a un *spotting* de mitad de ciclo. Además, puede estar relacionada con la presencia de actividad sexual, siendo característicamente postcoital (sinusorragia) o presentarse en una paciente postmenopáusica.

Se debe especificar si se presentó en el contexto de una amenorrea previa, si es primer episodio u ocurre con habitualidad, si se acompaña o no de dolor, síntomas premenstruales o gestólicos. Asimismo, se debe ahondar en la cantidad, detallando si es escasa, abundante o profusa, el color de la sangre, la presencia de coágulos y otros síntomas asociados. Ante un sangrado genital profuso o de larga data, debemos consultar por síntomas asociados a la anemia.

La alteración de la ciclicidad de los flujos rojos son igual causa muy común de consulta ginecológica y para ello es imprescindible tener clara la nomenclatura de los trastornos asociados a ella.

La menstruación puede alterarse en su ritmo, duración y cantidad, lo cual puede ocurrir por defecto o por exceso.

### Alteraciones por defecto

- **Amenorrea.** Falta completa de la menstruación por más de 3 meses. Llamamos “atraso menstrual” a la ausencia de la menstruación de días o pocas semanas, cuando aún no llega al criterio de amenorrea. Es motivo frecuente de consulta y se debe señalar en días o semanas de atraso a partir de la fecha en que se esperaba la menstruación.

- **Oligomenorrea.** La menstruación tiende a espaciarse y se presenta en intervalos que van más allá de los 35 días.
- **Hipomenorrea.** La cantidad de sangrado es poca, aunque el número de días de duración puede ser normal.
- **Criptomenorrea.** No hay salida de la sangre menstrual al exterior a causa de un obstáculo, ya se encuentre a nivel del cuello, de la vagina o del himen.

### Alteraciones por exceso

- **Polimenorrea.** El intervalo en que se presenta la menstruación es menor a 21 días.
- **Hipermenorrea.** La pérdida es muy abundante, aunque el número de días de duración sea el habitual.
- **Metrorragia.** El sangramiento uterino es irregular, no relacionado con el ciclo menstrual.

La consulta más común en este campo la constituye la amenorrea, en cuyo caso debemos esclarecer si esta es primaria, o sea, estamos frente a una mujer que nunca ha tenido menstruación, o secundaria, en aquellas mujeres en que las menstruaciones ya establecidas se han suspendido. Siempre ante una mujer en edad fértil que presente una amenorrea secundaria, el primer planteamiento diagnóstico debe ser el embarazo.

Ante la sospecha de embarazo se debe indagar la presencia de los síntomas propios de la gestación durante el primer trimestre. Estos pueden abarcar el aparato digestivo como las náuseas y vómitos, ya sean matinales o a cualquier hora, sialorrea, sensación de vacío gástrico, asco por ciertos alimentos, etcétera. Síntomas urinarios tales como la poliuria sin disuria; cardiovasculares, ya que ciertas mujeres presentan taquicardia, extrasistolia y fatigas habituales; y síntomas generales, tales como astenia, somnolencia, cansancio, hiperosmia, sensación de tensión mamaria, entre otros.

Asimismo el dolor pélvico es un síntoma muy frecuente que lleva a la enferma a la consulta. Puede manifestarse en diferentes grados de intensidad, que van desde una ligera sensibilidad dolorosa hasta el dolor más intenso y que acompaña a la mayor parte de las urgencias en ginecología. Siempre que valoremos la posible intensidad del síntoma dolor, no debemos olvidar el factor subjetivo que puede confundirnos, porque hay mujeres con diversos umbrales al dolor, relatando algunas dolores insoportables y otras que soportan con estoicismo dolores de gran intensidad.

Cabe recordar que una inervación sensitiva directa o medular solo la poseen en el aparato genital la porción inferior de la vagina, el perineo y la vulva, por lo que solo los procesos que afectan estas zonas tendrán una sensibilidad directa. También presentan este tipo de inervación el peritoneo parietal y la pared ósea de la pelvis, por lo cual los procesos tumorales e inflamatorios a ese nivel pueden producir dolor genital. El resto de las sensaciones dolorosas del aparato genital se deben a sensibilidad indirecta o difusa, como es referido en los casos de congestión pélvica, el estado inflamatorio del parametrio y de los ligamentos uterosacros.

Así, en el caso que una paciente consulte por algia pélvica, se debe precisar de manera minuciosa la duración y forma de inicio, carácter, su ubicación, si presenta o no irradiación, intensidad, periodicidad, si se relaciona o no con alguna etapa del ciclo menstrual o al coito, si existen atenuantes u agravantes, episodios anteriores de similares características y la presencia o no de otros síntomas acompañantes.

En el caso de la dismenorrea, o sea, el dolor menstrual, se debe tratar de discernir si corresponde a una dismenorrea primaria que no presenta una causa orgánica demostrable y es muy común en ciclos ovulatorios, o si estamos frente a una dismenorrea secundaria, o sea, que se debe a una causa orgánica, tal como endometriosis, inflamación pélvica crónica o secuelas de inflamación pélvica aguda, obstrucción al tracto de salida menstrual,

ya sea por un mioma, pólipos, una malformación mülleriana, etcétera. Para ello hay que indagar en otros síntomas asociados; por ejemplo, ante la sospecha de una endometriosis preguntar por dispareunia profunda, disquexia, etcétera, y apoyarse en algunos exámenes complementarios, como la ecotomografía ginecológica, para realizar el diagnóstico diferencial.

## ANTECEDENTES GINECOOBSTÉTRICOS

### Antecedentes ginecológicos

- **Historia menstrual.** Debe consignar la edad de la menarquia, el ritmo menstrual, la duración de la menstruación y del ciclo menstrual (por ejemplo, en una paciente que menstrua cada 28 días y su menstruación dura 5 a 6 días, se consignaría como V-VI/28), cantidad de flujo menstrual (número de apósticos utilizados por día), presencia de coágulos, dismenorrea y síntomas sugerentes de síndrome premenstrual. Siempre debemos consignar la Fecha de la Última Regla o menstruación (FUR) para detectar si existe atraso o no. Si estamos frente a una paciente en edad media, debemos preguntar en forma dirigida por la presencia de síntomas climatéricos y si es postmenopáusica, por la presencia de metrorragia.
- **Historia sexual.** Se debe interrogar sobre la edad de inicio de la vida sexual, número de parejas sexuales, enfermedades de transmisión sexual, vacuna de virus papiloma humano. Presencia de disfunciones sexuales, libido, orgasmo y dispareunia.
- **Planificación familiar y método anticonceptivo.** Incluir método de planificación familiar actual y previos, tiempo de uso, contraindicaciones y efectos adversos si es que los hubo, y si existe o no deseo de embarazo actual.
- **Enfermedades ginecológicas.** Diagnosticadas de modo previo, tales como pólipos, miomas,

quistes y neoplasias ováricas, cáncer ginecológico, prolapso, infertilidad, metrorragia, incontinencia urinaria, etcétera.

- **Antecedentes obstétricos.** Consignar los embarazos, partos y abortos tanto espontáneos como provocados. Para resumir los antecedentes obstétricos recomendamos la utilización de la **Fórmula Obstétrica (FO)** de 5 dígitos que consigna el número de: partos de término, pretérmino, abortos espontáneos, provocados e hijos vivos en orden correlativo (por ejemplo: para una mujer con dos partos de término, uno de pretérmino, sin abortos y tres hijos vivos, su fórmula obstétrica sería = 21003). Además, se debe especificar la vía de los partos (vaginal, cesárea o fórceps), el orden con que se sucedieron, así como el peso de los recién nacidos y si existió alguna complicación asociada.

Similar análisis debe hacerse de los abortos, detallando la edad gestacional al momento del diagnóstico, presencia o no de ecos embrionarios a la evaluación ecográfica, tratamiento recibido y resultado de biopsia si es que hubo, fecha y eventuales complicaciones asociadas.

### **Antecedentes generales**

- **Mórbidos:** en esta sección debemos consignar todas las enfermedades relevantes que haya presentado la mujer durante su vida, en especial aquellas de carácter crónico y sus eventuales secuelas.
- **Quirúrgicos:** especificar la vía de resolución (laparotomía, laparoscopia, etcétera) y eventuales complicaciones.
- **Uso de medicamentos:** en particular aquellos de uso crónico.
- **Alergias a fármacos, ambientales y alimentarias.**
- **Hábitos:** consumo de tabaco, ingesta de bebidas alcohólicas y el uso de drogas.
- **Antecedentes familiares:** en esta sección debemos poner especial énfasis en aquellas

enfermedades de carácter hereditario, con agrupación familiar o que comparten factores de riesgo, como por ejemplo la presencia de cáncer de mama y ovario en la familia.

## **EXAMEN FÍSICO**

### **Examen físico general**

Nunca debemos olvidar que previo a la focalización del examen en el área ginecológica, siempre debemos realizar primero un completo examen físico general, que muchas veces nos aportará información valiosa al diagnóstico ginecológico.

El examen físico general debe incluir la evaluación de la actitud, estado psíquico y ánimo, del tipo constitucional, deambulación, movilidad y aspecto. Se debe registrar el pulso, la temperatura corporal, la presión arterial, la talla y el peso, para calcular el índice de masa corporal. Se debe observar la coloración de la piel y mucosas, el grado de hidratación y el ritmo respiratorio.

Siempre debemos recordar que algunos cuadros ginecológicos, tales como un embarazo ectópico complicado, un absceso tubo ovárico roto o una metrorragia profusa, pueden comprometer el estado de la paciente de manera importante, pudiendo llevarla a la anemia aguda, al shock e incluso a la muerte.

El examen físico segmentario debe considerarse parte integral de la exploración ginecológica, destacando el examen de las mamas, de la tiroides, sistema cardiovascular, del abdomen y de las extremidades.

### **Examen ginecológico**

Es muy relevante la correcta realización del examen ginecológico, tanto para el médico ginecólogo que lo realiza a diario como para el médico general y otros especialistas que puedan requerir información ginecológica relevante. Contar con una técnica correcta y sistemática de la realización del examen genital permite obtener información completa sin causar dolor a la paciente, y así lograr interpretar de manera correcta los hallazgos semiológicos obtenidos en

la consulta para diagnosticar y tratar de forma adecuada a la paciente.

Una vez tomada la anamnesis y con ello iniciado la relación médico-paciente, se procede al examen físico. Es normal que la mujer pueda tener temor si es primera vez que es examinada o si en ocasiones previas el examen le ha resultado algo doloroso. Es muy importante tranquilizar a la paciente e ir explicándole paso a paso en qué consistirá el examen para así lograr que se relaje y se sienta en confianza.

La sala de examen debe ser cómoda, tener una temperatura adecuada y privacidad, y en caso de ser un solo ambiente se recomienda utilizar un biombo para así dar privacidad al momento del examen ginecológico, ya que muchas pacientes asisten acompañadas a la consulta. Puede ser necesario que los examinadores hombres estén acompañados por una asistente y en caso de menores de edad, siempre deben estar acompañados por sus padres.

Para practicar un examen ginecológico adecuado se debe contar con una mesa ginecológica y una escalinata para subir a ella, un piso para sentarse, una lámpara con luz focal, y una mesa para instrumental que contenga espéculos vaginales de diversos tamaños, pinzas de curación, pinza Possi, guantes, gel lubricante hidrosoluble, algodón y gasas estériles, implementos para tomar extendido cervical para Papanicolaou y su posterior fijación, biopsias y cultivo vaginal en caso de ser necesarios. Así el examen no se interrumpe por falta de material.

Para comenzar el examen ginecológico, se solicita a la paciente que pase al vestidor, se quite su ropa interior, se cubra con una bata y vacíe su vejiga antes de acudir a la sala de examen, a excepción de aquellas pacientes que en la anamnesis refieran incontinencia urinaria de esfuerzos, en cuyo caso se prefiere examinar con la vejiga llena para efectuar una prueba de estrés que logre objetivar el escape urinario. Luego la paciente se sienta en la mesa ginecológica en decúbito dorsal, con las piernas flectadas sobre los muslos, abducidas y en rotación externa; los

**Figura 14-1. Posición ginecológica**

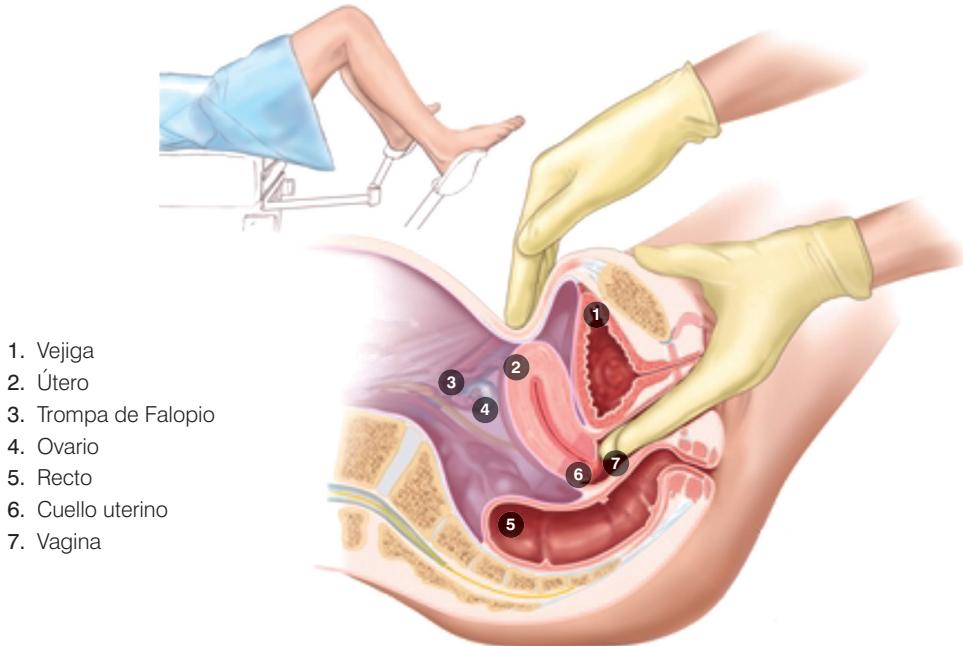


talones apoyados en los estribos y los glúteos justo en el borde de la mesa, quedando en esta forma los genitales externos accesibles al examen (Figuras 14-1 y 14-2). El abdomen y los muslos se cubren con una sabanilla. Se puede reclinlar el respaldo de la camilla de examen ginecológico algunos grados, para elevar un poco la cabeza y el tronco de la paciente y brindar mayor comodidad al momento del examen. Las manos deben estar tibias y enguantadas, en particular la que toca los genitales y que suele ser la mano izquierda.

El examen ginecológico se inicia por la exploración abdominal que se realiza desde el costado derecho de la mesa ginecológica. El examen incluye inspección, palpación, percusión, auscultación y medición, si fuera necesario.

La inspección permite observar la forma del abdomen, los movimientos respiratorios, los aumentos de volumen, estrías de distensión, cicatrices de cirugías previas, tanto de laparotomías o laparoscopías, circulación venosa, etcétera. Siempre se debe solicitar que la paciente realice una maniobra de Valsalva, para identificar eventuales sacos herniarios, ya sean umbilicales, inguinales o incisionales. Cabe recordar que el embarazo aumenta la pigmentación de la línea media infraumbilical, que se denomina línea parda.

Luego de la inspección se realiza la palpación, la que se inicia de forma superficial para identificar sensibilidad y luego de manera profunda. Se

**Figura 14-2.** Posición ginecológica y tacto bimanual

recomienda palpar la zona referida como dolorosa al final del examen, para evitar la contractura muscular voluntaria que realizará la paciente por miedo a repetir el dolor evocado. Debe determinarse la presencia de sensibilidad difusa o localizada, buscar el signo de Blumberg para ver si existe irritación peritoneal, el de Mc Burney, ováricos (situados en la mitad de la línea que une al ombligo con la parte media de la arcada crural), vesicular y maniobra de Murphy.

La distensión abdominal puede deberse a diversas causas, tales como embarazo, retención urinaria, meteorismo, ascitis, tumores o quistes de diversos órganos. Al palpar un tumor abdominal debemos analizar su posición, tamaño, superficie, consistencia, sensibilidad, movilidad en relación con los órganos vecinos, relación con la pared abdominal y presencia de pulso. Siempre debe plantearse la posibilidad de embarazo en una mujer en edad fértil que presenta un tumor hipogástrico. De este modo,

el hallazgo de un tumor hipogástrico central de borde superior cóncavo, de superficie lisa y suave, de consistencia relativamente blanda, con cierta movilidad, indoloro, que no adhiere a la pared ni a los órganos vecinos es muy sugerente de un embarazo de segundo trimestre.

Ante el hallazgo de dolor importante asociado a una resistencia muscular en la fossa ilíaca derecha, debe descartarse una apendicitis aguda, proceso inflamatorio pélvico con absceso tubo ovárico, procesos inflamatorios del ciego y colon ascendente, pielonefritis aguda, quistes o tumores ováricos complicados, cólico renal, embarazo ectópico complicado, entre otros. Si el dolor se ubica a la palpación de la fossa ilíaca izquierda, el diagnóstico diferencial es similar, con excepción de la apendicitis y se hacen más frecuentes la diverticulitis y los tumores del colon sigmoideo y descendente.

No debe olvidarse jamás el examen de los ganglios inguinales, ya que se hacen presentes

en múltiples patologías del aparato genital femenino, tales como procesos inflamatorios, enfermedades de transmisión sexual, metástasis de cáncer vulvar, etcétera.

Luego de realizada la palpación, se procede a la percusión del abdomen, evaluando la matidez hepática y esplénica que contrasta con la timpanicidad del resto del abdomen, permitiendo evaluar la presencia de meteorismo o ascitis. Cabe recordar que los líquidos libres en la cavidad abdominal determinan al examen físico que la matidez encontrada sea desplazable al cambiar la posición del paciente al momento del examen, lo que resulta de gran utilidad para el diagnóstico diferencial de la matidez encontrada.

Con posterioridad se realiza la auscultación del abdomen. Esta maniobra es fundamental

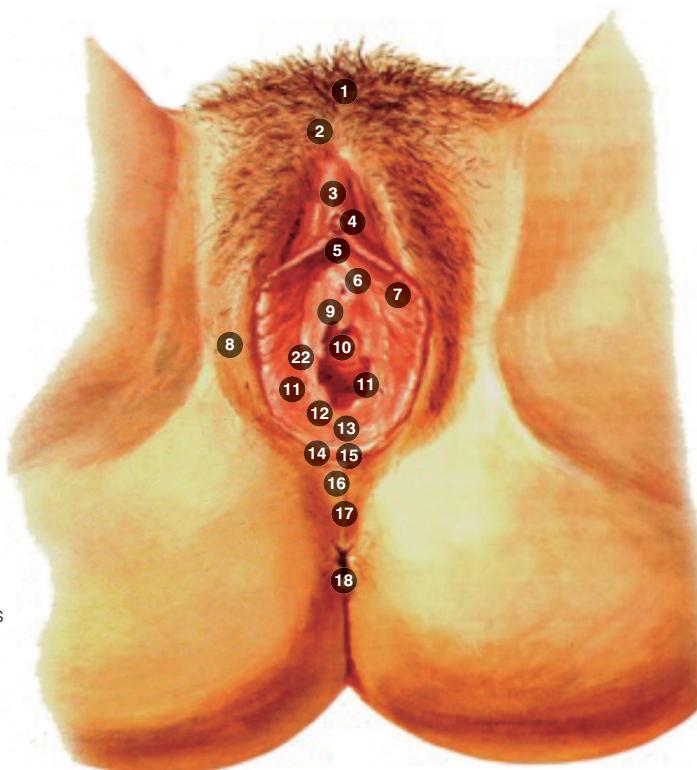
ante el hallazgo de un tumor hipogástrico que corresponda a un útero grávido, para así lograr identificar los latidos cardiotécnicos, pero además debe evaluarse siempre la presencia de ruidos hidroaéreos y soplos vasculares. Los ruidos hidroaéreos se encontrarán aumentados en casos de diarrea y obstrucción intestinal de diversas causas, y su ausencia puede observarse en un ileo paralítico.

Una vez realizado el examen abdominal completo, se procede con el examen de los genitales, para lo cual se realiza primero la inspección y después la palpación.

La inspección de la vulva debe ser minuciosa, incluyendo todas sus áreas y pliegues (Figura 14-3). El monte de Venus, los labios mayores y los labios menores se ven de modo directo. Para

**Figura 14-3. Inspección de la anatomía vulvar**

1. Monte de Venus
2. Comisura anterior de los labios
3. Prepucio del clítoris
4. Glande del clítoris
5. Frenillo del clítoris
6. Orificio uretral
7. Labio menor
8. Labio mayor
9. Orificios de los conductos parauretrales (de Skene)
10. Orificio vaginal
11. Vestíbulo
12. Orificio de la glándula vestibular mayor (de Bartholin)
13. Carúncula himenial
14. Fosa vestibular (navicular)
15. Frenillo de los labios
16. Comisura posterior de los labios
17. Rafe perineal
18. Ano



observar el clítoris, el meato uretral, el vestíbulo y horquilla vulvar, el introito vaginal, el himen o sus restos, denominados carúnculas mirtiformes, es necesario separar los labios menores con los dedos de la mano izquierda que está con guante. La observación debe incluir la región anal y perianal. Además, hay que evaluar el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, el color y aspecto de la mucosa, y si existe alguna lesión o aumento de volumen anormal, tales como vulvitis, úlceras, pólipos, condilomas, tumores, quistes (por ejemplo, de la glándula de Bartholin), desgarros previos, foliculitis y quistes sebáceos, etcétera. Se observará asimismo la presencia de flujo vaginal. Luego se hace pujar y toser a la paciente para detectar la presencia de prolapo de órganos pélvicos, ya sea uretro, cisto o rectocele, de prolapo apical o de incontinencia urinaria de esfuerzos.

Cabe recordar que el clítoris es un excelente efector de andrógenos, por lo que un clítoris mayor de 2 cm siempre debe llamar la atención.

Las paredes vaginales y el exocervix se examinan con la colocación de un espéculo lubricado solo con agua tibia para así no interferir con la toma de la citología cervical. La elección del tipo y tamaño del espéculo es importante y debe considerarse las características del introito. En general, las mujeres que han tenido partos vaginales pueden ser examinadas con espéculos más grandes (Figura 14-4). La introducción del espéculo se hace de forma suave y oblicua, inclinado hacia dorsal, separando de manera previa

los labios menores con los dedos índice y pulgar de la otra mano y ejerciendo más presión sobre la pared posterior de la vagina, para no ocasionar dolor, e instando a la paciente a realizar un pujo suave con el objeto de precisar mejor el introito vaginal.

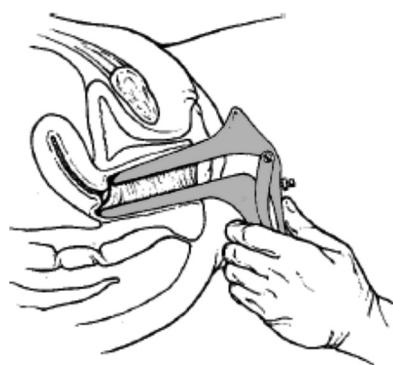
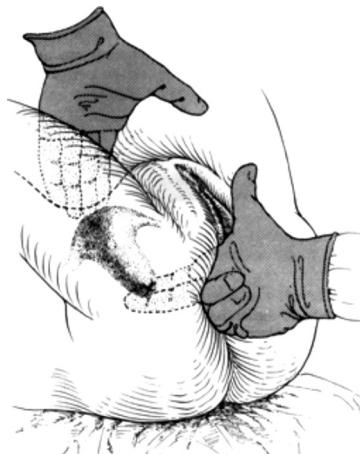
Una vez introducido el espéculo en la vagina, este se gira a posición horizontal y se abren sus hojas, dejando a la vista el cuello uterino. Puede ser necesario retirarlo un poco y reintroducirlo o corregir la inclinación para una mejor visualización (Figura 14-5).

Durante la especuloscopía se debe evaluar las paredes vaginales, fornices y el cuello, poniendo atención al aspecto del orificio cervical externo y la zona de transformación si está visible, evaluar si hay lesiones, úlceras o proliferaciones anormales o cambios de coloración localizados en la mucosa. Además, se evalúa la presencia de flujo vaginal y si está presente, sus características.

Una vez visualizado el exocervix si procede, se toma la muestra para el examen citológico con una espátula de Ayre, rotándola en 360° sobre el orificio cervical y una tórrula endocervical. Ambas muestras se extienden en un portaobjetos y se fijan pronto para evitar la desecación. Antes de pasar a la siguiente etapa del examen, se retira de modo suave el espéculo, cuidando siempre de cerrar las valvas previamente para no ocasionar dolor. La muestra fijada se envía al laboratorio, acompañada de un formulario que debe ser llenado con los datos de la paciente; es muy importante la adecuada identificación de la muestra.

**Figura 14-4. Tipos de espéculos vaginales**



**Figura 14-5. Especuloscopía****Figura 14-6. Posición de manos para realizar el tacto vaginal**

Para la realización del tacto vaginal, el examinador se coloca entre los muslos de la mujer, apoyando su pie izquierdo en el primer escalón de la escalinata ubicada entre las pierneras de la mesa ginecológica, se introducen los dedos índice y medio a la vagina extendidos, y previamente lubricados, mientras el anular y el meñique quedan flectados y el pulgar abducido (Figura 14-6). Al igual que en la especuloscopía, a la entrada se abren un poco los labios menores con los otros dedos para evitar la tracción y se penetra ejerciendo más presión sobre la pared posterior que la anterior. De esta forma con el dedo índice en la pared lateral del introito vaginal y el dedo pulgar en el labio mayor se palpan primero las glándulas de Bartholin ubicadas debajo del músculo constrictor de la vagina, cuyo conducto excretor se abre a los lados del vestíbulo, después se debe palpar todo el conducto vaginal para evidenciar la presencia de tabiques, cicatrices, etcétera, y los fondos de saco, para evaluar la presencia de dolor, abombamiento o retracción.

Se debe avanzar hasta palpar el cuello uterino, evaluando posición, tamaño, consistencia, movilidad y sensibilidad de este. La consistencia al palpar el cuello uterino se describe como similar a la de la punta de la nariz.

Luego se pone la otra mano sobre el abdomen, unos centímetros sobre la sínfisis pública para la realización del examen bimanual, y se localiza

el útero entre ambas manos (Figura 14-2), para evaluar su tamaño, forma, consistencia, posición, movilidad y sensibilidad. Al examinar la posición del útero, debe evaluarse la relación del cuerpo con el cuello (flexión y versión). Así, la flexión es el ángulo que forma el cuerpo con el cuello, pudiendo estar en anteflexión, retroflexión o latiflexión. La versión es un cambio de posición del cuerpo uterino que determina una variación en la posición del cuello, de esta forma la retroversión conlleva un desplazamiento anterior del cuello y la anteversión su desplazamiento posterior. Por lo habitual, las versiones y flexiones se combinan. Además, se debe evaluar si las versiones o flexiones son fijas, es decir, que no se pueden modificar con la mano o móviles.

Debe evaluarse además el istmo uterino. Hay que recordar que el reblandecimiento de este segmento del útero (signo de Hegar) es uno de los signos más precoces de gestación.

Un aumento de volumen uterino puede deberse a diversas causas, tales como un embarazo donde encontraremos un tumor hipogástrico central, de borde superior cóncavo, superficie lisa y suave, consistencia blanda, móvil e indoloro; a una miomatosis uterina, en la que se palpa

un incremento de volumen localizado, nodular, renitente, muchas veces múltiple que deforma el útero; una adenomiosis, que ocasiona un aumento de volumen difuso de consistencia cauchosa y sensible a la palpación, etcétera. El examen bimanual puede verse limitado en aquellas pacientes muy obesas, con abdominoplastia o que no relajan de modo adecuado la musculatura abdominal, o en aquellas pacientes que presentan retroversión uterina marcada.

Tras la evaluación del útero, se desplaza la mano abdominal hacia los costados para realizar la palpación bimanual de los ovarios y evaluar con ello su tamaño, forma, consistencia, sensibilidad y movilidad. Cabe recordar que en la mujer en edad fértil los ovarios son del tamaño de una almendra de 2 x 3 cm aproximados, y que siempre debe ser considerado signo de alarma la palpación de un ovario en la mujer postmenopáusica.

La palpación de un anexo aumentado de tamaño puede deberse a múltiples causas, tales como quistes ováricos funcionales o neoplasias tanto benignas como malignas del ovario, embarazo tubario o un proceso inflamatorio pélvico, con un absceso tubo ovárico, etcétera. De este modo un aumento de volumen de variado tamaño, consistencia renitente, con una superficie regular, móvil, por lo habitual poco sensible, es bastante sugerente de un quiste ovárico, ya sea funcional o neoplásico. Las neoplasias malignas del ovario en general tienen consistencia más firme, su superficie puede ser

irregular, pueden ser bilaterales, y se pueden encontrar firmemente adheridos a los planos vecinos. Cabe recordar que la palpación de un tumor renitente, móvil y que se ubica por delante del útero, es muy sugerente de un teratoma ovárico. Ante el hallazgo clínico de un tumor pélvico, la ecotomografía ginecológica es el examen complementario de primera línea para la caracterización de esta y la realización del diagnóstico diferencial.

Puede ser necesario en algunos casos efectuar una palpación por tacto rectal o recto-vaginal. Si el examen ginecológico fuera en una paciente que no se pueda o quiera realizar el examen vaginal, como por ejemplo en mujeres vírgenes o religiosas, se puede realizar el examen ginecológico por vía rectal, introduciendo el dedo índice de la mano vaginal por el recto, permitiendo similar evaluación que por vía vaginal. Además, en aquellas pacientes con sospecha de patología maligna de cuello uterino, el examen recto-vaginal permite evaluar de mejor manera los parametros, y en aquellas con sospecha de endometriosis profunda permite la exploración de los ligamentos uterosacros que se pueden palpar nodulares, retraídos y sensibles.

Es de vital relevancia poder reconocer y sospechar la presencia de una gestación inicial al examen físico, para lo cual resulta fundamental conocer los múltiples hallazgos al examen físico que son sugerentes de una gestación en curso (Tabla 14-1).

**Tabla 14-1. Elementos diagnósticos de embarazo**

Presuntivos	Probabilidad	Certeza
Amenorrea	Aumento tamaño uterino	$\beta$ hCG + radioinmunoanálisis suero-orina
Síntomas digestivos	Modificaciones mamarias	Observación ultrasonográfica embrión
Síntomas urinarios	Signo de Hegar	Auscultación por ultrasonido LCF
Cardiovasculares	Signo de Chadwick	Auscultación clínica LCF
Síntomas generales	Signo de Godell	Palpación de partes y movimientos fetales

Adaptado de Pritchard & Mac Donald, 1980.

Son hallazgos sugerentes de embarazo al examen físico:

- Aumento de pigmentación de la aréola, folículos de Montgomery más prominentes y pezones más eréctiles. Al estimular el pezón y comprimir la glándula mamaria, se puede obtener calostro.
- A la palpación abdominal ya a las 11 a 12 semanas de amenorrea, se puede evidenciar un tumor redondeado, de consistencia blanda, de superficie y bordes lisos y suaves, de borde superior cóncavo hacia el pubis, móvil e indoloro.
- Desde las 9-10 semanas de gestación se puede auscultar latidos cardiotelares con un aparato de ultrasonido. La frecuencia de 140-160 LCF por minuto permite diferenciarlos claramente de los latidos maternos.
- Los genitales externos, la vagina y el cuello uterino muestran cierto grado de cianosis, lo que se conoce como el signo de Chadwick.
- El moco endocervical se presenta opaco, pegajoso y sin filancia.
- El cuello uterino se presenta reblandecido al tacto, lo que se denomina signo de Goodell; al igual que el istmo, lo que se denomina signo de Hegar.
- Los fondos de saco vaginales están ocupados como consecuencia del crecimiento uterino, y se conoce como signo de Noble-Buddin.
- En algunas ocasiones puede reconocerse un ovario aumentando de tamaño y de consistencia renitente a raíz de la mantención del cuerpo lúteo.

Terminado el examen la paciente se baja de la mesa ginecológica y pasa a vestirse, mientras nosotros rotulamos las muestras, rellenamos los formularios pertinentes, consignamos los hallazgos en la ficha electrónica, hacemos las solicitudes de exámenes complementarios, en caso de ser necesario, y prescribimos las indicaciones.

### Lecturas recomendadas

- ACOG. Practice bulletins. Number 72. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol*. May 2006; 107: 1195-1206.
- ACOG. Cervical Cytology Screening. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. American College of Obstetricians and gynecologists. *Prac Bulletin* 45. August 2003.
- Alarcón MA, Parra C. La semiología clínica en obstetricia y ginecología. Santander: Editorial Universidad Industrial de Santander; 2009.
- Bastian LA, Piscitelli JT. Is this patient pregnant? Can you reliably rule in or rule out early pregnancy by clinical examination? *JAMA*. 1997; 278: 586.
- Chadwick JR. Value of the bluish coloration of the vaginal entrance as a sign of pregnancy. *Trans Am Gynecol Soc*. 1886; 11: 399.
- De Cherney AH, Pernoll ML. Diagnóstico y tratamiento ginecoobstétrico. México: El Manual Moderno; 1997.
- De Cherney A, Nathan L. Diagnóstico y tratamiento ginecoobstétricos, 8<sup>a</sup> ed. México: El Manual Moderno; 2003.
- Pérez A. Semiología ginecológica. En Pérez-Sánchez A. *Ginecología*. 3<sup>a</sup> ed. Santiago, Chile: Editorial Mediterraneo; 2003.
- Rapkin AJ, Howe CN. Dolor pélvico y dismenorrea. En Berek JS. *Ginecología de Novak*. 14<sup>a</sup> ed. Barcelona: Wolters Kluwer.
- Rigol O. Semiología ginecológica. En El interrogatorio como base del diagnóstico. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004.
- Rigol O. Semiología ginecológica. En Exploración ginecológica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004.
- Schwartz RI, Duverges CA, Díaz AG, Fescina RH. *Obstetricia*. Buenos Aires, Argentina: Ed. El Ateneo; 2001.
- Soto S. Manual de semiología. 2<sup>a</sup> ed. Santiago: Editorial Andrés Bello; 1978.
- Spence D, Melville C. Vaginal discharge. *BMJ*. 2007; 335: 1147-1151.
- Tozzini RJ. Amenorrea. En Pérez-Sánchez A. *Ginecología*. 3<sup>a</sup> ed. Santiago: Editorial Mediterráneo; 2003.

## Capítulo 15

# CONCEPTOS BÁSICOS DE HISTOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA EN GINECOLOGÍA

MARAVILLA RAUE

## INTRODUCCIÓN

El capítulo a continuación presenta el fundamento morfológico de los principales diagnósticos en patología del tracto genital femenino. No pretende abarcar todo el campo, sino proporcionar de manera clara, simple y estructurada, una base con la terminología actualizada para ayudar a los clínicos a acercarse a los términos y definiciones utilizados en patología. Para mayor detalle y fotografías, el libro recomendado es *PATOLOGÍA DEL TRACTO GENITAL FEMENINO* de Blaustein, que cuenta también con una edición en español.

## CONCEPTOS GENERALES

El informe anatopatológico describe los hallazgos macroscópicos y microscópicos de los órganos y tejidos, normales o alterados. En el examen microscópico, incluye la **arquitectura** (patrón en que se disponen las células, por ejemplo: glándulas, papillas, vellosidades, quistes, cordones, trabéculas, grupos sólidos o sábanas) y la **citología** (características de las células: forma y tamaño celular, descripción del citoplasma y de la forma y tamaño del núcleo). Se llama “atipia” al hallazgo de una arquitectura o citología anormales. Se llama “displasia” a la atipia asociada a hiperplasia y anaplasia, pues representa un cambio neoplásico (tumoral), benigno o maligno.

La palabra “tumor” en patología se utiliza como sinónimo de neoplasia o expansión celular clonal.

Es importante tener en cuenta que las lesiones inflamatorias no tumorales pueden presentar variables grados de atipia, y la distinción entre una lesión tumoral y un proceso inflamatorio no tumoral puede resultar difícil, en especial con muestras pequeñas. Debido a esto, una correcta interpretación de los hallazgos del examen histopatológico debe correlacionar lo examinado bajo el microscopio con los datos clínicos y exámenes de laboratorio y de imagen realizados en la paciente. La comunicación facilitada entre médicos clínicos –con interés y comprensión de patología– y médicos patólogos –con conocimiento del enfoque y el manejo clínico– son sustanciales para obtener un diagnóstico.

Por último, se debe mencionar que en patología, además del examen microscópico corriente (con tinción hematoxilina-eosina), en algunos casos puede ser útil realizar estudios complementarios con técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular que permiten caracterizar de manera adecuada la población celular de una lesión. Si bien esto es un complemento esencial en algunas áreas de patología como lo es la hematolinfoide, en ginecopatología, al igual que en neuropatología, aún tienen un uso marginal, aunque no por eso menos importante o útil.

## Cuello uterino

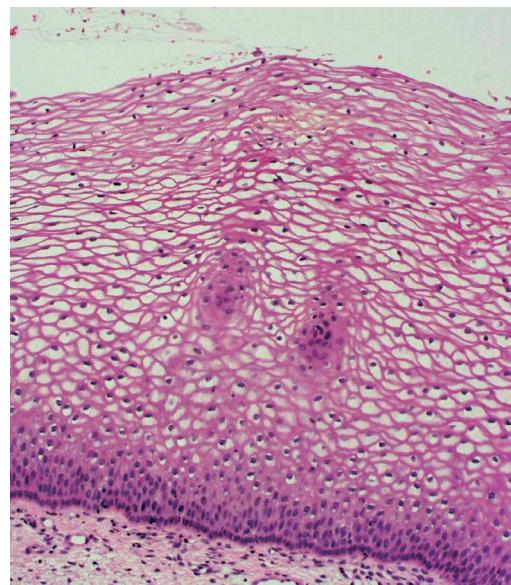
- **Histología normal:** la mucosa del exocérvix consta de un estroma fibromuscular y un revestimiento de epitelio plano estratificado no queratinizado (epitelio escamoso no queratinizado) que se compone de cuatro estratos correspondientes a una maduración celular progresiva (estratos basal, parabasal, intermedio y superficial). La mucosa del endocérvix consta de un estroma conjuntivo denso y un revestimiento epitelial cilíndrico simple, mucinoso, que forma pliegues y repliegues que aparecen en el corte histológico como glándulas.
- **Cervicitis:** puede ser infecciosa o no infecciosa. La cervicitis infecciosa puede ser bacteriana, viral o fúngica. La inflamación aguda prolongada o severa lleva a cambios degenerativos de la superficie epitelial, pérdida de la actividad secretora y ulceración. La inflamación crónica se caracteriza por un infiltrado linfoplasmocitario e histiocitario asociado a una variable cantidad de fibrosis estromal y tejido granulatorio (pequeños vasos sanguíneos neoformados dentro de un infiltrado inflamatorio). El diagnóstico de la cervicitis crónica debe ser reservado para casos con evidencia clínica e histológica definitiva, porque de lo contrario el diagnóstico basado en un infiltrado linfocitario leve, sin apoyo clínico, no tiene sentido (Figura 15-1).
- **Metaplasia escamosa del epitelio endocervical:** en el ectropión (área de la mucosa endocervical desplazada hacia el exocérvix, después de la pubertad y durante el embarazo y la vida reproductiva), el epitelio cilíndrico es reemplazado por un epitelio escamoso en cuatro fases: aparición de células subcilíndricas; hiperplasia de células subcilíndricas; metaplasia escamosa inmadura; metaplasia escamosa madura. La metaplasia es la transformación de un epitelio maduro por otro maduro. La metaplasia escamosa puede ocluir los repliegues y producir la formación

**Figura 15-1.** Aspecto macroscópico de cervicitis



de quistes mucinosos (quistes de Naboth). Se denomina “zona de transformación” al área que ha sufrido metaplasia; las células metaplásicas son susceptibles de ser carcinogénas y muchos de los cánceres se originan en esta área.

- **Pólipo endocervical:** por lo usual es un pólipos pequeño, único, asintomático, pero puede ocasionar sangrado o descarga mucosa. En el microscopio, se compone por estroma fibroso o fibromuscular, con vasos sanguíneos de pared gruesa en el eje central, componente inflamatorio variable, y revestido por epitelio glandular, o glandular y escamoso, en caso de situarse en la zona de unión escamocolumnar (Figura 15-2).
- **Hiperplasia microglandular:** por lo común, es un pólipos, focal o multifocal, asociado a uso de anticonceptivos orales (ACO), a embarazo y a terapia de reemplazo hormonal (TRH). Microscópicamente, son glándulas pequeñas densamente agregadas revestidas por epitelio cúbico simple, con variable cantidad de mucina, núcleos pequeños, redondeados y uniformes. Puede haber metaplasia escamosa focal, estroma conectivo con edema e infiltrado inflamatorio mixto variable.

**Figura 15-2. Pólipo endocervical****Figura 15-3. Aspecto microscópico de una NIEI**

- **Lesiones precursoras del carcinoma cervicouterino:** son lesiones puramente epiteliales, es decir, se encuentran por encima de la membrana basal que separa el epitelio escamoso del estroma. Se localiza en la zona de transformación (mucosa endocervical, con pliegues “glandulares”, pero con metaplasia escamosa del epitelio de revestimiento superficial).

Se caracterizan por: hiperplasia (aumento de la cantidad de células, lo que se refleja en un incremento del número de capas del epitelio), atipia celular (aumento de la relación núcleo/citoplasma), distintos tamaños nucleares, hipercromasia (núcleos densos, oscuros, debido al aumento de su actividad de síntesis, e irregularidad del borde nuclear) y anaplasia (desdiferenciación epitelial). Estas tres alteraciones constituyen la displasia epitelial.

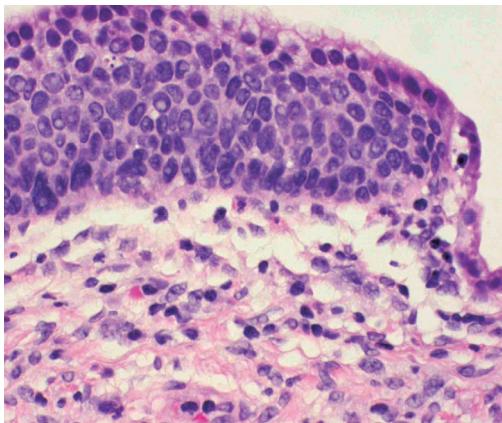
#### **Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado**

- **Atipia coilocítica:** las células escamosas en las capas superficiales del epitelio muestran halo (cavitación) citoplasmático perinuclear, engrosamiento de la membrana citoplasmática y atipia nuclear. Pueden encontrarse células bi o multinucleadas.

- **Neoplasia intraepitelial con displasia leve (NIE I):** displasia epitelial leve y limitada al tercio basal del espesor del epitelio. Las mitosis típicas o atípicas están ausentes o son escasas, y están limitadas a la mitad inferior del epitelio (Figura 15-3).

#### **Lesión escamosa intraepitelial de alto grado**

1. **Neoplasia intraepitelial con displasia moderada (NIE II):** la displasia epitelial es moderada y está limitada a los dos tercios basales del espesor del epitelio. Las mitosis típicas y atípicas están en la mitad superior del epitelio. Pérdida de la polaridad celular.
2. **Neoplasia intraepitelial con displasia intensa (NIE III):** la displasia epitelial es intensa y mayor a los dos tercios basales del espesor del epitelio. Las mitosis típicas y atípicas están en la mitad superior del epitelio. Hay pérdida de la polaridad celular. Se distingue teóricamente del carcinoma *in situ*.

**Figura 15-4.** Aspecto microscópico de una NIE III

*situ* porque la NIE III conserva al menos una capa superficial de células planas (Figura 15-4).

### 3. Carcinoma *in situ* (CIS):

la displasia epitelial intensa compromete el total del espesor del epitelio.

Pese a que la terminología de NIE I, NIE II, NIE III y CIS sugiere que se trata desde un comienzo de procesos neoplásicos y que progresan en un continuo desde grado I al III, CIS y carcinoma invasor, los estudios indican que la mayoría de las lesiones de bajo grado regresan de manera espontánea en varios años, y que es posible que se produzca la invasión a partir de lesiones menos avanzadas que el CIS.

Por otra parte, las lesiones de alto grado están asociadas a determinados tipos de VPH, de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66), mientras que las de bajo grado pueden presentar cualquier tipo de VPH anogenital. La tipificación de VPH se realiza en el laboratorio de anatomía patológica, usando el mismo material histológico de la biopsia, mediante técnicas de biología molecular (PCR).

## TUMORES EPITELIALES

### Carcinoma de células escamosas

**Carcinoma escamoso microinvasivo.** Tumor que pese a invadir el estroma, tiene una capacidad casi nula de generar metástasis. Por definición debe medir hasta 3 mm de profundidad (desde la membrana basal, con o sin extensión glandular) y hasta 7 mm longitudinal y 5 mm horizontal, con o sin invasión linfovascular. Corresponde al estadio IA1 de la clasificación de la FIGO. En el microscopio, las lenguas del epitelio maligno penetran la membrana basal (se distingue un contorno irregular de la membrana basal), el infiltrado inflamatorio y desmoplasia (fibrosis reactiva del estroma secundario a la invasión tumoral). No debe confundirse con neoplasia intraepitelial (NIE) o metaplasia escamosa inmadura.

**Carcinoma escamoso invasivo.** Tumor de aspecto variable, lesión indurada, área granular sangrante, exofítico polipoide o papilar, endofíticos, ulcerados, nodulares, o en barril. En el microscopio, los cordones anastomóticos infiltran el estroma, formados por células poligonales u ovaladas, de núcleos irregulares, con cromatina granular y figuras mitóticas presentes (normalmente ausentes o escasas). Con frecuencia, se observa necrosis o queratinización central de los nidos (Figuras 15-5 y 15-6).

La clasificación histológica actual se divide en tres grupos:

- Grado 1 (Bien diferenciado): con perlas de queratina, disqueratosis (queratinización anormal de las células) y núcleos hipercromáticos, mitosis en estratos basal y parabasal, infiltrado inflamatorio perifocal.
- Grado 2 (Moderadamente diferenciado): mayor pleomorfismo nuclear (variabilidad de la forma y el tamaño), menor cantidad de citoplasma, pocos puentes intercelulares. Hay queratinización celular, pero rara vez perlas de queratina.
- Grado 3 (Poco diferenciado): núcleos ovalados hipercromáticos y escaso citoplasma

simulando NIE 3 (ver más adelante). Abundantes mitosis y necrosis. A veces células fusadas simulan un sarcoma.

La clasificación histológica no es factor pronóstico. El estadio es el factor pronóstico más importante. VPH tipo 18 se asocia a mayor agresividad.

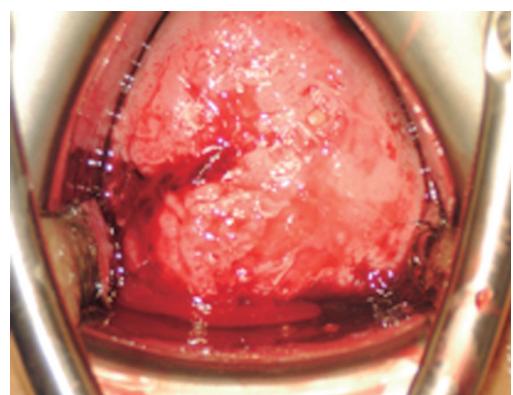
**Carcinoma verrucoso.** Variante rara del carcinoma escamoso de vulva o cérvix se caracteriza por carecer de atipia citológica (núcleos redondeados y uniformes, solo levemente agrandados) y actividad mitótica significativa (se observan mitosis aisladas y limitadas al estrato basal). Para hacer el diagnóstico se requiere incluir la base de la lesión (donde se reconocen nidos con patrón de invasión expansivo: bordes redondeados, y no infiltrativo como se observa en el carcinoma escamoso común). Estos tumores recurren localmente, pero no dan metástasis, a menos que sean irradiados de manera errónea.

**Carcinoma condilomatoso.** Variante del carcinoma escamoso de cérvix, con cambios condilomatosos (cavitación citoplasmática y cambios nucleares de tipo coilocíticos) y características típicas de carcinoma escamoso en el margen profundo (patrón de invasión infiltrante). Parecen comportarse mejor que los carcinomas escamosos bien diferenciados.

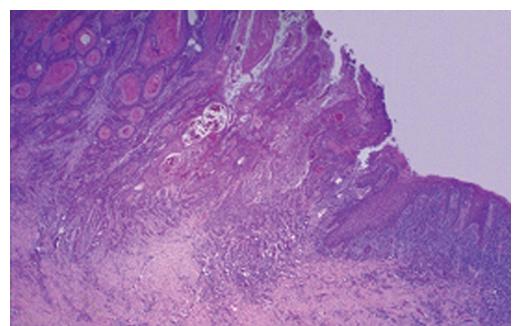
**Carcinoma escamoso papilar o transicional.** Variante del carcinoma escamoso de cérvix. Pese a su histología que en partes es escamosa y en partes transicional (epitelio de tipo urotelial), estos tumores muestran un perfil inmunohistoquímico de lesión escamosa (CK7+/CK20-).

**Carcinoma tipo linfoepiteloma.** Variante del carcinoma escamoso de cérvix, se compone de nidos de células con citoplasma abundante y núcleos vesiculosos, regulares, caracterizado por un borde bien delimitado y rodeado por un denso infiltrado inflamatorio mixto. Tienen

**Figura 15-5.** Aspecto macroscópico de un cáncer escamoso de cuello uterino



**Figura 15-6.** Aspecto microscópico de un cáncer invasor de cuello uterino, variedad escamosa



mejor pronóstico que la variante común. No debe confundirse con linfoma ni con el carcinoma de células cristalinas con nucléolos prominentes, citoplasma en vidrio esmerilado, borde celular marcado, de mal pronóstico.

### Adenocarcinoma

**Adenocarcinoma microinvasivo.** Aplica la misma definición que para el carcinoma escamoso microinvasivo, aunque existen menos estudios que para aquel. En el microscopio, se observa una extensión digitiforme del epitelio glandular. Las células epiteliales con abundante

citoplasma eosinófilo en el estroma periglandular es el primer signo de invasión. Otros signos son la desmoplasia, inflamación o edema. El patrón arquitectural complejo (cribiforme o papilar), dentro de un adenocarcinoma *in situ*, indica invasión del estroma superficial.

**Adenocarcinoma tipo usual.** La mayoría son polipoideas o papilares, algunos nodulares o ulcerados, otros infiltrantes (“cuello en barril”) (Figura 15-7). En el microscopio, aunque tienen una apariencia similar a endometrioide, las células son un híbrido entre la diferenciación endocervical y endometrioide. Glándulas espaciadas o en racimo complejo con cribas y papillas, revestidas por células cilíndricas de núcleos alargados, hiper-cromáticos, con cromatina granular, estratificación variable y pleomorfismo nuclear dependiendo del grado de diferenciación. Las figuras mitóticas y los cuerpos apoptóticos son la expresión de alta proliferación. El perfil inmunohistoquímico del adenocarcinoma cervicouterino es (p16 difuso+/ER-/PR-), mientras que el endometrial es (p16 focal/ ER+/PR+).

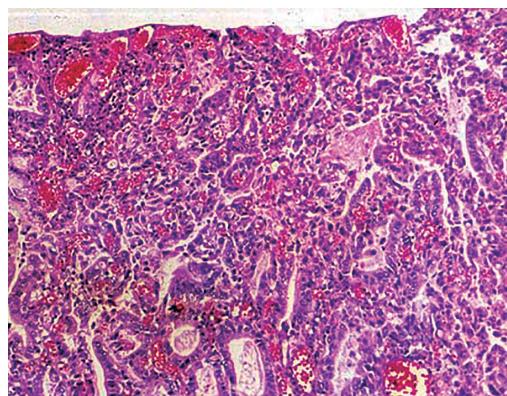
La clasificación histológica es similar a la del adenocarcinoma endometrial (ver más adelante) y se divide en tres grupos:

- Bien diferenciado: no más de 10% del volumen tumoral es sólido (células agrupadas, dispuestas una junto a la otra).
- Moderadamente diferenciado: 11-50% del volumen tumoral es sólido.
- Poco diferenciado: más de 50% del volumen tumoral es sólido.
- Los factores pronósticos son: el tamaño y la profundidad tumoral, permeaciones linfovasculares, extensión a los parametros y a los linfonodos regionales, estadio, edad avanzada y VPH tipo 18.

#### **Adenocarcinoma mucinoso tipo endocervical.**

La mayoría son bien o moderadamente diferenciados, con patrón de crecimiento en hendidura o túnel, a veces asociado a lagos de mucina. Las células tienen estratificación variable, núcleos

**Figura 15-7.** Aspecto microscópico de un adenocarcinoma de cuello uterino



basales con variable atipia nuclear (dependiendo del grado de la diferenciación), y figuras mitóticas abundantes.

**Adenocarcinoma mucinoso tipo intestinal.** Presentan patrones morfológicos similares a los carcinomas de colon.

**Adenocarcinoma mucinoso tipo célula en anillo de sello.** Adenocarcinoma con diferenciación focal o difusa de células con vacuola de mucina que desplaza el núcleo hacia la periferia, dándole un aspecto similar a los “anillos de sello” utilizados para estampar sobre tabletas de cera o arcilla.

**Adenocarcinoma de desviación mínima.** Mínima si acaso existe alguna atipia citológica, pero con glándulas con evaginaciones angulares bizarras asociada a desmoplasia; además, hay una disposición desordenada de las glándulas, que se desarrollan más allá de la extensión habitual, y figuras mitóticas (normalmente ausentes o escasas). Su perfil inmunohistoquímico es (CEA+/CA125-/ER-/PR-). No se asocia a VPH, por lo que muestra reactividad para p16 solo focal.

**Adenocarcinoma villoglandular.** Es un tipo de adenocarcinoma bien diferenciado, de buen

pronóstico, en mujeres jóvenes, caracterizado por arquitectura glandular y papilar o vellosa, con escaso componente estromal y atipia citológica leve.

**Adenocarcinoma endometrioides.** Debe distinguirse de un adenocarcinoma endometrial con extensión cervical mediante un muestreo amplio, estudio inmunohistoquímico (ver arriba), y el tamaño uterino (en carcinoma endometrial que invade el cérvix, ya infiltró en el miometrio y produce un agrandamiento uterino).

**Adenocarcinoma de células claras.** Los antiguos están relacionados con la exposición intrauterina al dietilestilbestrol y se diagnostican en mujeres jóvenes. Los casos recientes son sin exposición al dietilestilbestrol en mujeres postmenopáusicas. Hay tres patrones arquitecturales: sólido, tubuloquístico y papilar. Las células tienen citoplasma eosinófilo granular o claro, por contenido de glucógeno, núcleos con variable pleomorfismo, y células hobnails (en tachuela), con ejes fibrosos hialinos.

**Adenocarcinoma seroso.** Antes de realizar el diagnóstico, debe excluirse una diseminación de otros sitios del tracto genital femenino. Es un tumor compuesto de ovillos papilares y papillas complejas, revestidas por células de núcleos con pleomorfismo marcado.

**Carcinoma mesonéfrico.** Se presenta a partir de los restos mesonéfricos (presentes en hasta 20% de las hysterectomías de rutina), por lo que se desarrollan profundo en la pared (un tercio externo). El más frecuente es el patrón ductal: glándulas de variable tamaño, revestidas por epitelio cilíndrico simple o estratificado, con secreción eosinofílica luminal, PAS+/Diastasa resistente.

## Otros tumores epiteliales

**Carcinoma adenoescamoso.** En caso de mostrar un componente celular intermedio puede

denominarse carcinoma mucoepidermoide. Da el doble de metástasis en linfonodos regionales que los escamosos puros o glandulares puros, pero no muestra peor pronóstico.

**Carcinoma de células cristalinas.** Este es un carcinoma adenoescamoso poco diferenciado, con células de citoplasma tipo vidrio esmerilado. Son extremadamente agresivos.

**Carcinoma adenoescamoso de células claras.** Deben mostrar al menos 70% de células claras. No tiene áreas papilares, tubuloquísticas ni células hobnails. Son nidos separados por septos de tejido conectivo. Tiene curso clínico agresivo.

**Carcinoma adenoide quístico.** Glándulas o patrón cibiforme compuesto por células de escaso citoplasma y núcleos hipercromáticos angulosos.

**Carcinoma adenoide basal.** Nidos redondeados de células basaloïdes (células de escaso citoplasma que simulan las células del estrato basal).

**Carcinoma indiferenciado.** Nidos sólidos de células sin diferenciación aparente, pero con inmunorreactividad positiva para citoqueratinas totales y para p16.

## Tumores neuroendocrinos

### Tumores neuroendocrinos de bajo grado:

- Grado 1 (Tumor carcinoide típico): células con abundante citoplasma, cromatina granular, nucléolo visible a prominente; dispuestas en trabéculas o nidos.
- Grado 2 (Tumor carcinoide atípico): mayor atipia nuclear, número de mitosis y necrosis.

### Tumores neuroendocrinos de alto grado:

- Grado 3 (Carcinoma neuroendocrino): existen dos tipos: tipo células grandes y tipo células pequeñas. Ambos muestran moderada a marcada atipia nuclear, mitosis > 10/10 campos de aumento mayor (cam), y moderada a extensa necrosis.

No hay evidencia para usar el Ki67 o el número de mitosis para definir la graduación como en los tumores neuroendocrinos gastrointestinales y de páncreas.

### Tumores del mesénquima

**Leiomioma.** Similares a su contraparte en el miometrio (Figura 15-8 y 15-9).

Otros tumores benignos: rabdomioma, lipoleiomoma, lipoma de células fusadas, neurofibroma, schwannoma.

**Leiomiosarcoma.** Es el sarcoma primario de cuello uterino más frecuente. Masa que expande o reemplaza el cérvix. En el microscopio, está compuesto por células fusadas atípicas, incluye las variantes “con matriz mixoide prominente” y “citología epiteloidea”. Se utilizan los mismos criterios de malignidad que en su contraparte en el miometrio (ver más adelante).

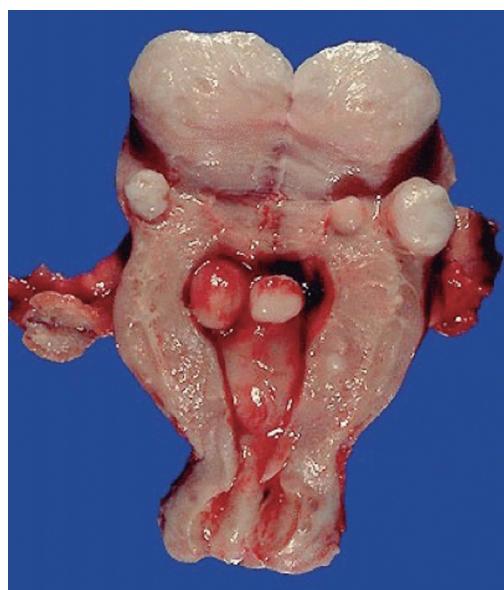
Otros tumores malignos: rabdomiosarcoma, sarcoma alveolar de partes blandas, angiosarcoma, tumor maligno de la vaina nerviosa periférica, liposarcoma, sarcoma de Ewing y sarcoma indiferenciado del cuello uterino.

### Tumores mixtos epiteliales y mesenquimales

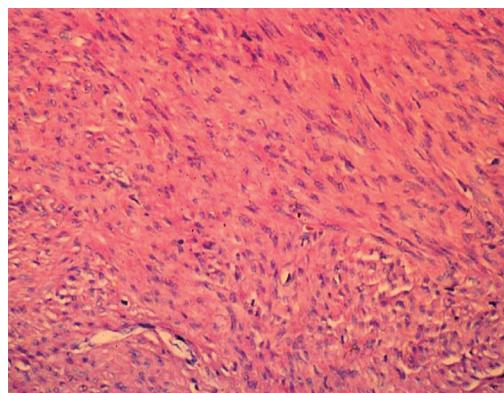
**Carcinosarcoma (tumor mülleriano mixto maligno).** Son menos comunes que su contraparte en ovario o cuerpo uterino. Masa polipoide, con necrosis y hemorragia, protruye en canal cervical de mujer postmenopáusica. El componente epitelial más habitual es el carcinoma escamoso basaloide, otros son el carcinoma escamoso común y el adenocarcinoma endometrioides; y el mesenquimal es más frecuentemente homólogo, fibrosarcoma, o sarcoma estromal endometrial de alto grado.

**Adenosarcoma mülleriano.** Tumor con un componente epitelial glandular normotípico o con mínima atipia nuclear (tipo endocervical) y un componente mesenquimal maligno de bajo grado (sarcoma estromal endometrial de bajo grado).

**Figura 15-8.** Aspecto macroscópico de un leiomioma uterino



**Figura 15-9.** Aspecto microscópico de un leiomioma uterino



**Adenomioma.** Es un tumor bien circunscrito, benigno, compuesto por glándulas de tipo endocervical en patrón lobular, rodeado por células musculares lisas. Debe diferenciarse del adenocarcinoma con desviación mínima.

## Otros tumores primarios del cérvix

En el cuello uterino pueden desarrollarse adenofibromas, también lesiones melanocíticas benignas o malignas, tumores linfoides o mieloides, y tumor del saco de Yolk.

### Citología cervical (tamizaje citológico mediante Papanicolaou)

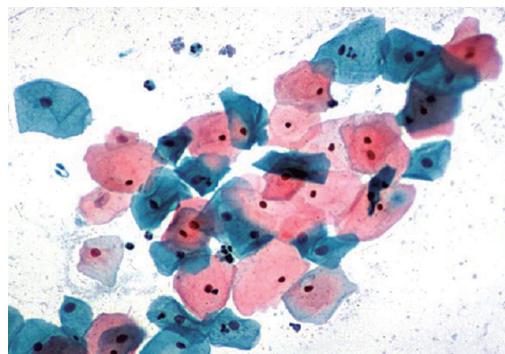
Si bien la displasia (atipia citológica junto a la anaplasia o desdiferenciación celular) avanza a partir de la capa basal y parabasal hacia las capas intermedia y superficial, la atipia citológica en distintos grados está presente en todas las capas del epitelio en las lesiones intraepiteliales de bajo grado y alto grado. Gracias a esto, es posible detectar las lesiones precursoras del cáncer mediante la prueba de citología cervical o Papanicolaou, que examina bajo el microscopio las células extraídas desde la superficie cervical por arrastre de un pequeño cepillo o espátula (Figuras 15-10 y 15-11).

En el informe citológico se reporta si la muestra es adecuada, si el resultado es normal o alterado, y en caso de un resultado alterado se especifica el tipo de lesión usando una terminología similar a la de la biopsia, pero con algunas categorías adicionales no concluyentes con células epiteliales atípicas, que no representa una “papelera citológica” ni corresponden a atipias citológicas de tipo reactivo, reparativo o inflamatorio, sino que constituyen un hallazgo morfológico alterado, aunque insuficiente (cuantitativamente) para el diagnóstico de una neoplasia.

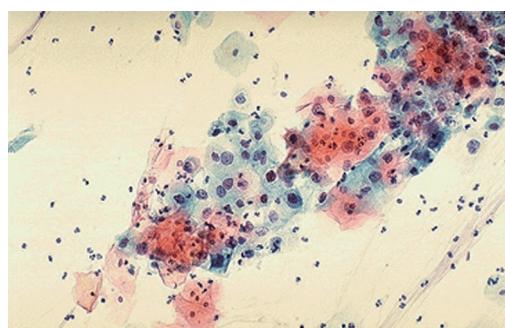
#### Células epiteliales atípicas:

- **No concluyente: atípicas leves del epitelio escamoso** (células escamosas atípicas de significado indeterminado, conocidas en inglés por su sigla ASCUS): células escamosas del tamaño de células superficiales o intermedias, con núcleos dos a tres veces el tamaño nuclear de una célula intermedia normal, con irregularidades mínimas, y normo o mínimamente hipercloromáticos.

**Figura 15-10.** Citología cervical normal



**Figura 15-11.** Microfotografía de una citología alterada representativa de una neoplasia intraepitelial de alto grado



- **No concluyente: células escamosas atípicas sugerentes de lesión de alto grado (ASC-H):** células escamosas del tamaño de células basales o parabasales, con núcleos de bordes mínimamente irregulares y mínimamente hipercloromáticos.
- **No concluyente: atípicas leves del epitelio glandular** (células glandulares atípicas no calificadas): células cilíndricas, con leve variabilidad en el tamaño y forma de sus núcleos y cromatina levemente granular, agregadas en grupos con mínima sobreposición.

- **No concluyente: células glandulares atípicas sugerentes de lesión de alto grado** (células glandulares atípicas a favor de la neoplasia): células cilíndricas con mayor variabilidad en el tamaño y forma de sus núcleos (ovalados o alargados), bordes mínimamente irregulares, y cromatina levemente granular, agregadas en grupos con mínima sobreposición.

#### **Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado:**

- **Alteraciones citopáticas de virus papiloma humano:** células escamosas con cavitación citoplasmática, engrosamiento de la membrana citoplasmática, y núcleos picnóticos (pequeños y oscuros), ligeramente aumentados de tamaño o bi o multinucleados, de bordes regulares, hipercromáticos de modo leve, con cromatina uniformemente distribuida y finamente granular.
- **Alteraciones citológicas compatibles con lesión de bajo grado, NIE I:** células escamosas del tamaño de células superficiales o intermedias, con núcleos dos a seis veces el tamaño nuclear de una célula intermedia normal, de bordes ligeramente irregulares, hipercromáticos de modo leve, con cromatina granular.

#### **Lesión escamosa intraepitelial de alto grado:**

- **Alteraciones citológicas compatibles con lesión de alto grado, NIE II:** células del tamaño de las células parabasales, conservan una cantidad de citoplasma suficiente para otorgarle un aspecto celular redondeado, con un cinturón de citoplasma perinuclear. Núcleos de bordes irregulares, hipercromáticos, con marcado detalle nuclear.
- **Alteraciones citológicas compatibles con lesión de alto grado, NIE III/CIS:** células del tamaño de células basales, más pequeñas que las de NIE II; sin embargo, tienen mayor relación núcleo/citoplasma, pues carecen o muestran una mínima cantidad de citoplasma perinuclear. Núcleos de bordes

irregulares, hipercromáticos, con marcado detalle nuclear.

#### **Carcinomas invasivos:**

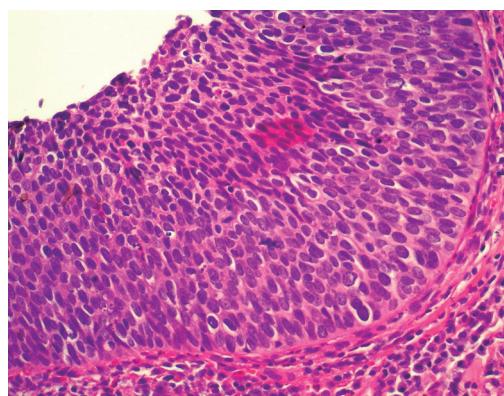
- **Alteraciones citológicas compatibles con carcinoma de células escamosas:** a los hallazgos descritos en NIE II, se suman láminas de células con marcado pleomorfismo y fondo sucio (diátesis tumoral: sangre, detritus cel, necrosis, etcétera).
- **Alteraciones citológicas compatibles con adenocarcinoma:** células aisladas y dispuestas en grupos, de núcleos agrandados, marcado aumento de la relación núcleo/citoplasma, núcleos de bordes irregulares, hipercromáticos con marcado detalle nuclear, y nucléolos prominentes.

Las lesiones con anomalías en células glandulares pueden presentar caracteres citológicos que permitan reconocer si son de origen cervicouterino (células columnares de citoplasma eosinófilo y núcleos levemente más hipercromáticos) o de origen endometrial (células cilíndricas más pequeñas, con núcleos menos densos y citoplasma eosinófilo a anfófilo).

## **VAGINA**

- **Histología normal:** la pared vaginal consiste en tres capas: mucosa, muscular y adventicia. La mucosa vaginal se produce en pliegues y rugosidades. El revestimiento mucoso es un epitelio escamoso estratificado plano, normalmente glucogenado y no queratinizado, formado por cuatro estratos: basal, parabasal, intermedio y superficial.
- **Lesiones intraepiteliales (NIVA):** son equivalentes a las encontradas en el cuello uterino. En la mayoría de los casos, estas lesiones se dan en la cúpula vaginal de pacientes previamente hysterectomizadas. Las lesiones de bajo grado pueden situarse en cualquier zona y ser múltiples (Figura 15-12).

**Figura 15-12.** Aspecto microscópico de una neoplasia intraepitelial vaginal severa o NIVA III



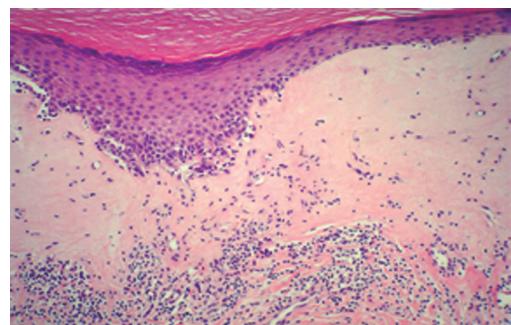
- **Carcinoma escamoso:** es poco frecuente. Histológicamente, es similar al carcinoma escamoso cervicouterino. El carcinoma microinvasivo no es hoy una entidad definida en la vagina.
- **Adenocarcinoma de células claras:** histológicamente, es similar al adenocarcinoma de células claras del cervicouterino.
- **Sarcoma botrioide (rhabdomiosarcoma embrionario):** neoplasia maligna más común en vagina de lactantes y niñas. Nódulo o pólico que puede presentar sangrado. Histológicamente, muestra una capa densa de rhabdomioblastos subepitelial (capa de cambium), con células poliedrinas con escaso citoplasma, y células fusiformes de núcleos ovoideos, cromatina dispersa y nucléolos pequeños.
- **Otros tumores primarios vaginales son:** condiloma, pólico fibroepitelial, carcinoma endometrioides, carcinoma mucinoso, carcinoma adenoescamoso, leiomioma, leiomiosarcoma, angiomixoma agresivo, entre otros.

## VULVA

• **Histología normal:** la línea de Hart es la unión entre el epitelio de membrana mucosa no queratinizado del vestíbulo y el epitelio finamente queratinizado de las caras mediales de los labios menores, las caras posteriores de los labios mayores y el cuerpo perineal. Las glándulas de Bartholino son glándulas mucosecretoras en la zona posterior de los labios mayores. Los conductillos están revestidos por epitelio estratificado cilíndrico; los conductos, por epitelio de transición; y el conducto mayor (que desemboca en la vagina), por epitelio escamoso estratificado. La oclusión de los conductos puede ocasionar un quiste de la glándula de Bartholino.

• **Liquen escleroso y atrófico:** se manifiesta con atrofia epidérmica, desaparición de crestas epidérmicas, degeneración hidrópica de las células basales, hiperqueratosis superficial y fibrosis dérmica, con escaso infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario. Está asociado a una probabilidad de desarrollo de carcinoma escamoso de 15% (Figura 15-13).

**Figura 15-13.** Aspecto microscópico de un liquen escleroso y atrófico de la piel vulvar



- **Lesiones intraepiteliales (NIV):** son equivalentes a las encontradas en el cuello uterino.

## Carcinoma escamoso

- **Carcinoma escamoso microinvasor:** carcinoma escamoso que infiltra el estroma subepitelial hasta 1 mm de profundidad (riesgo de metástasis despreciable).
- **Carcinoma escamoso invasor:** histológicamente, es similar al carcinoma escamoso cervicouterino.
- **Otros tumores primarios vaginales son:** carcinoma de células basales, melanoma, condiloma, papiloma vestibular, queratosis seborreica, queratoacantoma, enfermedad de Paget extramamaria, carcinoma de la glándula de Bartholin, hidradenoma papilífero, etcétera.

## CUERPO UTERINO

### Histología normal

El cuerpo uterino se compone de:

- La capa interna, el endometrio, dividido en endometrio funcional (que se descama en la menstruación) y endometrio basal (que regenera el endometrio funcional). Está formado por epitelio cilíndrico simple, que reviste la cavidad uterina y forma las glándulas endometriales, y estroma endometrial.
- La capa intermedia, el miometrio, formado en lo principal por tejido muscular liso.
- La capa externa, el perimetrio, formado por reflexión del peritoneo (epitelio celómico).

### Morfología del ciclo menstrual

- **Fase de descamación y reepitelización (día 1-3):** material hemático, glóbulos blancos y restos de glándula y estroma. Día 3: reepitelización.
- **Fase proliferativa temprana (día 4-7):** corresponde al endometrio basal reepitelizado. Glándulas rectas, epitelio bajo y estroma laxo con células fusadas.

- **Fase proliferativa media (día 8-10):** glándulas más largas que el grosor del endometrio (leve tortuosidad), epitelio cilíndrico más alto, estroma con edema y células más grandes. Se reconocen figuras mitóticas.
- **Fase proliferativa tardía (día 11-14):** tortuosidad glandular marcada. Epitelio con células de núcleos alargados (en cigarrillo), hiperchromáticos y sobrepuertos. Estroma densamente celular.
- **Fase secretora:** cambios debido a la progesterona secretada por el cuerpo lúteo.
  - Día 15: sin cambios morfológicos.
  - Día 16: vacuolas infranucleares en al menos 50% de las glándulas.
  - Día 17: vacuolas infranucleares en 100% de las glándulas.
  - Día 18: vacuolas infranucleares y supranucleares.
  - Día 19: núcleos retornados hacia la base. Escasas vacuolas.
  - Día 20: despenachamiento apical (comienza la secreción hacia el lumen glandular).
  - Día 21: máxima secreción en el lumen glandular. Edema estromal incipiente.
  - Día 22: máximo edema estromal, con células estromales agrandadas fusadas.
  - Día 23: células estromales agrandadas, fusadas a redondeadas, alrededor de arteriolas prominentes enrolladas. Duplicación del grosor endometrial.
  - Día 24: células estromales se convierten en células predeciduales (núcleos redondeados y vesiculosos, citoplasma amplio eosinófilo). Se reconocen granulocitos endometriales (células predeciduales, con núcleos hiperchromáticos e irregulares y gránulos citoplasmáticos).
  - Día 25: compacta inicial, discontinua. Retracción focal de la mitad superficial del endometrio funcional.
  - Día 26: compacta continua. Retracción completa de la mitad superficial del endometrio funcional. Signo de involución del cuerpo lúteo.

- Día 27: retracción del endometrio. Colapso glandular (lumen glandular en dientes de serrucho).
- Día 28: desintegración del retículo estromal. Estroma disgregado, aparición de descamación epitelial hacia el lumen glandular.

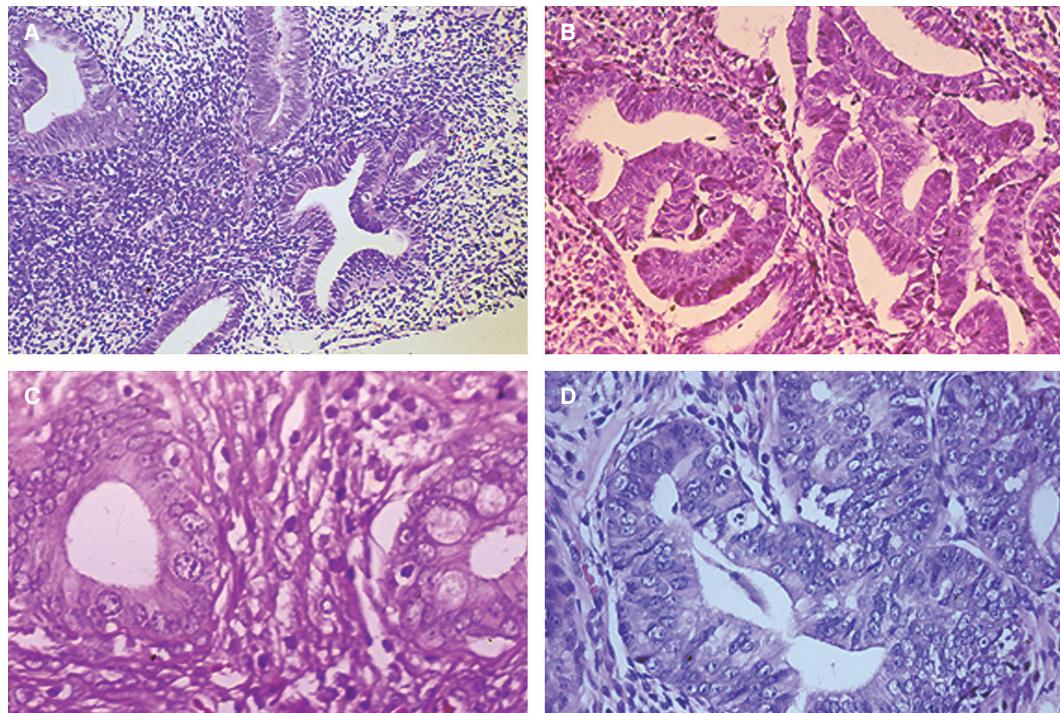
## Alteraciones de la morfología del ciclo menstrual

- **Endometrio mixto:** en partes secretor, en partes proliferativo, debido a áreas que no responden a progesterona.
  - **Endometrio desfasado:** retardo de más de dos días. “Sincrónico”, si es igual en todo el endometrio, debido a ovulación tardía; “acrónico”, si tiene diferencia de dos días entre distintas zonas, puede deberse a insuficiencia del cuerpo lúteo o a áreas que no responden a progesterona.
  - **Descamación irregular o prolongada:** descamación de más de 48-72 horas. Trozos de endometrio en disolución alternan con otros de endometrio secretor. Se produce por retraso de la involución del cuerpo lúteo (por ejemplo, quiste del cuerpo lúteo) o por factores locales (por ejemplo, leiomioma, pólipos endometriales, etcétera).
  - **Endometrio disociado:** glándulas atróficas junto a reacción predecidual extensa. Se produce en el uso prolongado de anticonceptivos orales.
  - **Endometrio gravídico:** en el embarazo el cuerpo lúteo y su producción de progesterona persisten, las glándulas endometriales muestran mayor secreción y las células predeciduales se transforman en células deciduales (epiteloides, es decir, cohesivas), que controlan el grado de invasión del trofoblasto. El endometrio puede mostrar fenómeno Arias-Stella (glándulas con hipersecreción y núcleos hipercromáticos, grandes e irregulares).
  - **Endometritis:** infiltrado inflamatorio, focal o difuso, del epitelio y del estroma endometrial, compuesto predominantemente
- por linfocitos y plasmocitos en la endometritis crónica, y por polimorfonucleares neutrófilos en la endometritis aguda. No obstante, para el diagnóstico de endometritis aguda, se requiere también la observación de plasmocitos. Puede haber una alteración de la arquitectura, debido a la dilatación glandular, pero el agrupamiento o la ramificación glandular no son componentes de endometritis. Puede tener causa infecciosa o no infecciosa, y observarse características morfológicas que orienten a un agente infeccioso, como por ejemplo: un infiltrado mixto intenso, con formación de folículos linfoides orientados a *Chlamydia trachomatis*. Un infiltrado leve y focal, principalmente linfohistiocitario, a micoplasma; alteraciones citopáticas virales pueden orientar a citomegalovirus o virus del herpes simple.
- **Adenomiosis:** presencia de glándulas endometriales benignas rodeadas por estroma endometrial, dentro del miometrio (por convención, al menos 2,5 mm bajo la unión endometriometrial). Con frecuencia se asocia a hipertrofia reactiva del miometrio, por lo que el cuerpo uterino se observa engrosado y globuloso; en algunos casos, puede identificarse hemorragia puntiforme en la superficie de corte.

## Hiperplasia endometrial

- **Hiperplasia endometrial simple:** aumento de la relación glándula/estroma (mayor a 1:1), por lo usual acompañado de estratificación nuclear del epitelio glandular. Dilatación y evaginación caracterizan las alteraciones arquitecturales (Figura 15-14).
- **Hiperplasia endometrial compleja:** aumento de la relación glándula/estroma (mayor a 3:1), acompañado de estratificación nuclear del epitelio glandular, ramificación glandular, agrupamiento *back-to-back*. Número de mitosis variable (< 5 figuras mitóticas/CAP).

**Figura 15-14.** Aspecto microscópico de una hiperplasia endometrial simple y compleja sin atipias (A y B); simple y compleja con atipias (C y D)



- **Atipia citológica:** estratificación de células epiteliales de núcleos grandes, redondeados u ovalados, cromatina gruesa aglutinada (núcleos claros), membrana nuclear gruesa y nucléolo prominente. Pérdida de la polaridad, aumento de la relación núcleo/citoplasma y pleomorfismo en grados variables. La atipia citológica es la principal característica de la hiperplasia que determina el riesgo de progresión (hiperplasia no atípica, simple o compleja, tiene 10% de probabilidad de progresión a cáncer, mientras que la hiperplasia atípica, simple o compleja, tiene 40%).
- **Pólipo endometrial:** antes era descrito como la forma focal de la hiperplasia endometrial, en la actualidad los estudios moleculares han demostrado que representan la proliferación

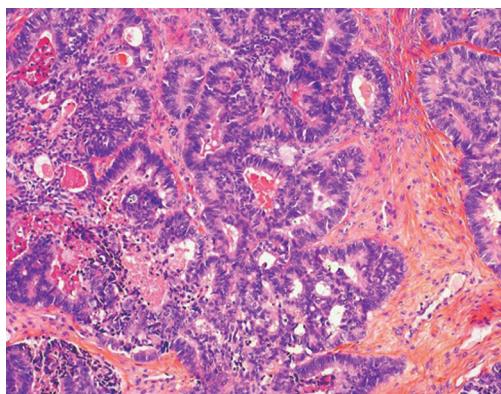
monoclonal de células estromales con inducción secundaria de glándulas policlonales mediante interacciones estroma-epitelio. En el microscopio, está compuesto por glándulas dilatadas o levemente agrupadas, establecidas en un estroma fibroso, a veces hialinizado (rosado homogéneo), con vasos sanguíneos de pared gruesa en el eje central.

## Tumores del cuerpo uterino

**Carcinoma endometrial.** Basado en los hallazgos clínicos y patológicos y en los análisis genético molecular, se divide en dos categorías:

- El tipo I (endometrioide, mucinoso): más común en mujeres perimenopáusicas, su principal factor etiológico es una estimulación estrogénica sin oposición, y se asocia a hiperplasia endometrial, mutación PTEN,

**Figura 15-15.** Aspecto histológico de un carcinoma endometrioides del cuerpo uterino



K-ras e inestabilidad microsatelital. Indolente (Figura 15-15).

- El tipo II (seroso, células claras): más común en mujeres de edad avanzada, sin relación con la estimulación estrogénica ni hiperplasia endometrial. Asociados a mutación de p53. Agresivo.

**Cáncer endometrioides.** Se llama endometrioides porque simula el endometrio (en fase proliferativa). No contienen más de 10% de diferenciación escamosa, serosa, mucinosa o células claras. En términos macroscópicos, el cáncer endometrioides es exofítico aun cuando es profundamente invasivo. Puede ser focal, multifocal o difuso, y tener áreas firmes, úlceras o focos de necrosis. La infiltración miometrial puede observarse como tejido firme, blanco grisáceo, con extensiones lineales debajo de la masa exofítica, o como múltiples nódulos blancos amarillentos, con focos de necrosis, dentro de la pared uterina.

- Grado arquitectural 1 (bien diferenciado): no más de 5% del tumor está compuesto de masas sólidas.
- Grado arquitectural 2 (moderadamente diferenciado): entre 6% y 50% del tumor está compuesto de masas sólidas.

- Grado arquitectural 3 (poco diferenciado): más de 50% del tumor se compone de masas sólidas.
- Grado nuclear 1: núcleos ovalados, ligeramente aumentados de tamaño, cromatina uniformemente dispersa.
- Grado nuclear 2: caracteres intermedios entre grado nuclear 1 y 3.
- Grado nuclear 3: núcleos grandes y pleomórficos, con cromatina granular y nucleolo prominente.

El grado de tumores que arquitecturalmente son 1 o 2 debe aumentar un grado en caso de presentar grado nuclear 3.

- **Cáncer veloglandular:** variante del cáncer endometrioides, con frondas largas y finas de tejido conectivo revestidas por epitelio cilíndrico estratificado con displasia leve o moderada (grado 1 o 2). Invasión estromal superficial.
- **Cáncer secretor:** variante del cáncer endometrioides, con patrón glandular bien diferenciado, revestidas por células cilíndricas sin estratificación, en la que la mayoría de las células presentan vacuolas citoplasmáticas infranuclear y supranuclear, simulando endometrio secretor temprano.
- **Cáncer ciliado:** variante del cáncer endometrioides de bajo grado, con frecuencia con patrón cribiforme. La mayoría de las proliferaciones endometriales que presentan cilios son hiperplasias o metaplasias, pero debe recordarse que también pueden ser carcinomas. Núcleos de bordes irregulares y cromatina gruesa con nucleolo prominente.
- **Cáncer endometrioides con diferenciación escamosa:** el elemento escamoso debe constituir al menos 10% del volumen tumoral. Se clasifican basados en el componente glandular en: bien, moderado o poco diferenciados (grado 1, 2 o 3, de forma respectiva).

**Carcinoma mucinoso.** Carcinoma endometrial poco común, con apariencia histológica similar al carcinoma mucinoso del cuello uterino en más de 50% del volumen tumoral.

**Carcinoma seroso.** Los úteros que contienen estos tumores, en general son pequeños y atróficos. El tumor es exofítico y papilar. Estos tumores se desarrollan por lo común dentro de un pólipos benigno. En el microscopio, muestra gran diversidad arquitectural y citológica. El patrón común es papilar, con células poligonales de citoplasma eosinófilo claro, y células hobnails. Una marcada atipia (grado nuclear 3) está siempre presente y es requisito para que un tumor califique como carcinoma seroso.

**Carcinoma de células claras.** Carcinoma endometrial poco común, que se compone por células poligonales o hobnails, con citoplasma claro o eosinófilo, dispuestas en patrón papilar, tubuloquístico o sólido, con atipia nuclear de alto grado al menos focal. Estrona hialino.

**Carcinoma endometrial mixto.** Se deben reconocer al menos dos componentes y uno de ellos debe ser de tipo II (el segundo componente debe corresponder al menos a 5% del volumen tumoral). El más frecuente es el carcinoma mixto endometrioide y seroso.

## Tumores del mesénquima

**Leiomioma.** Tumor de tamaño variable, redondeado, firme, se descascara con facilidad, con superficie de corte blanca grisácea, arremolinada. En general, son múltiples y pueden localizarse submucosos, intramurales o subserosos. Los de mayor tamaño pueden mostrar cambios degenerativos, calcificación, hemorragia y necrosis. En el microscopio, se observan fascículos entrelazados y en espiral, de células fusadas uniformes, con núcleos alargados de extremos romos, con cromatina finamente dispersa y nucléolo pequeño. En comparación con el miometrio adyacente, presentan aumento de la celularidad. Fibrosis

o edema del estroma, en más de la mitad de los casos. Figuras mitóticas 0-5/10 cam.

- **Leiomioma mitóticamente activo:** variante de leiomioma, con más de 5 figuras mitóticas/CAP. No presenta atipia nuclear moderada ni intensa. No tiene figuras mitóticas atípicas ni necrosis.
- **Leiomioma celular:** variante de leiomioma, con celularidad mayor a la de un leiomioma común. No presenta atipia nuclear moderada ni intensa. No tiene figuras mitóticas atípicas ni necrosis. No tiene más de 4 mitosis/10 cam. No debe confundirse con un tumor estromal endometrial (ver más adelante).
- **Leiomioma atípico:** variante de leiomioma con atipia nuclear moderada o intensa, caracterizada por núcleos grandes, irregulares, hipercromáticos, con cromatina agrupada, e inclusiones perinucleares. Tienen entre 0-4 mitosis/10 cam. En caso de tener 5-9 mitosis/cam, el diagnóstico es tumor muscular liso de potencial maligno incierto.

**Leiomiosarcoma.** Tumor maligno, grande (promedio 10 cm), de bordes irregulares, en la mayoría de los casos es solitario e intramural. Su superficie es de corte blanda, blanco grisácea, con focos de necrosis y hemorragia. En el microscopio, deben estar presente la atipia nuclear moderada a intensa y un conteo mitótico de más de 10 o más mitosis/10 cam. La necrosis tumoral se observa en un tercio de los casos. Se reconocen tres tipos histológicos: células fusadas, epiteloideo y mixoide.

**Nódulo estromal endometrial.** Tumor benigno, bien delimitado, polipoide, en general es submucoso o intramural, con superficie de corte amarilla o café, a veces con focos de necrosis o hemorragia. En el microscopio, son densamente celulares, con células que simulan fase proliferativa del endometrio, fusadas, de escaso citoplasma y núcleos redondeados u ovalados, con nucléolo poco visible. Actividad mitótica variable, en general baja. No hay patrón infiltrativo en el borde tumoral, ni invasión linfovascular.

**Sarcoma estromal endometrial.** Tumor maligno, mal delimitado, de masa submucosa o intramural, con superficie de corte amarilla o café, a veces con focos de necrosis o hemorragia. En el microscopio, está compuesto por células que simulan fase proliferativa del endometrio, fusadas y uniformes (sarcoma de bajo grado) o redondeadas (sarcoma de alto grado). Muestra patrón infiltrativo en el borde tumoral o invasión linfovascular. Actividad mitótica variable.

**Otros tumores del mesénquima.** Sarcoma uterino indiferenciado, tumores uterinos que simulan tumores del cordón sexual ovárico, rabdomiosarcoma, tumor de células epiteloideas perivasculares.

### Tumores mixtos epiteliales y mesenquimales

**Carcinosarcoma (tumor mülleriano mixto maligno).** Masa polipoide grande, que ocupa toda la cavidad uterina en la mujer postmenopáusica. Blando, con superficie de corte heterogénea y áreas de necrosis, hemorragia y degeneración quística. Invade el miometrio y puede extenderse al cuello uterino. Los componentes epiteliales más habituales son el carcinoma endometrioides y el carcinoma seroso; y el mesenquimal es más frecuentemente sarcoma no especificado, de alto grado.

**Adenosarcoma mülleriano.** Tumor con un componente epitelial glandular normotípico o con mínima atipia nuclear (por lo usual de tipo endometrioides) y un componente mesenquimal maligno de bajo grado (sarcoma estromal endometrial de bajo grado).

**Adenomioma.** Tumor bien circunscrito, benigno, compuesto por glándulas de tipo endometrioides en patrón glandular o quístico, rodeado por estroma endometrial, el cual está circunscrito por células musculares lisas.

**Otros tumores primarios del cuerpo uterino.** Carcinoma indiferenciado, tumor neuroendocrino

de bajo grado y alto grado, adenofibroma, tumor adenomatoide, tumor neuroectodérmico, tumor de células germinales, tumores linfoides y mieloides.

### TROMPAS UTERINAS

- **Histología normal:** la trompa uterina consta de cuatro porciones, de distal a proximal: infundíbulo, con numerosas proyecciones digitiformes (fimbrias); ampolla, porción media, de mayor diámetro; istmo, porción más estrecha; segmento intramural. Histológicamente, está constituida por las mismas tres capas del cuerpo uterino: mucosa revestida por epitelio cilíndrico ciliado (llamado también seroso), capa muscular y capa serosa (mesotelio).
- **Salpingitis:** consiste en tres tipos de acuerdo a la apariencia histológica predominante: aguda, crónica o granulomatosa-histiocítica. En casos severos de salpingitis, en la cual se agrega el compromiso del ovario, la trompa y el ovario se unen por adherencias y crean una masa en forma de un absceso tubo-ovárico (ATO). Los agentes infecciosos aislados pueden ser: Escherichia coli, Bacteroides fragilis, Peptococo, Peptoestreptococo, estreptococo aerobios, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, entre otros. También pueden resultar en absceso tubo-ovárico una infección por actinomicetos, el cual es parte de la flora autóctona del tracto genital femenino.
- **Embarazo ectópico:** la localización más frecuente es la trompa uterina (embarazo tubario). Microscópicamente, se reconocen vellosidades coriales, asociadas o no a restos fetales, en el lumen tubario. Los casos más severos pueden presentar inflamación de la serosa que reviste la trompa (peritonitis) y rotura tubaria.

### Tumores de la trompa uterina

- **Carcinoma seroso invasivo:** es poco frecuente. Histológicamente, es indistinguible

del carcinoma seroso de alto grado del ovario y para el diagnóstico debe existir una masa tumoral ubicada en la trompa, debe ser de modo predominante intramural, y existir una transición entre el tumor y la mucosa tubaria no tumoral.

- **Otros tumores primarios de la trompa uterina son:** tumor adenomatoide, adenofibroma, carcinoma intraepitelial, carcinoma endometrioides, carcinoma indiferenciado, tumor papilar metaplástico, adenosarcoma, carcinosarcoma, leiomioma, leiosarcoma, teratoma y tumores linfoides o mieloides.

## OVARIO

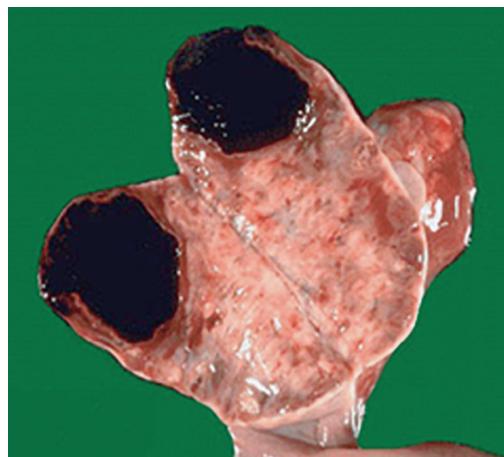
- **Histología normal:** histológicamente, el ovario muestra una capa epitelial superficial simple, que está compuesta por células cuboidales, derivadas del mesotelio. La corteza consta de células estromales apretadas y tejido conectivo, con folículos en diversos estadios de maduración en su porción exterior (albugínea). La médula consta de tejido mesenquimatoso laxo y contiene abundantes vasos sanguíneos y nervios, vestigios del conducto de Wolf (rete ovarii), y vestigios de la gónada en su fase primitiva ambisexual (células del hilario).

- **Quistes no neoplásicos del ovario:**

- **Quiste folicular:** se originan en folículos de Graaf no rotos o folículos rotos inmediatamente sellados. Son de tamaño variable, normalmente 2-3 cm (no más de 10 cm), con contenido líquido transparente (seroso) y pared delgada y lisa. En el microscopio, está revestido por una capa interna de células de la granulosa y una capa externa de células de la teca, con o sin luteinización (aumento de la cantidad de citoplasma). Las complicaciones de estos quistes son la hemorragia intraquística (quiste folicular hemorrágico) y ruptura al peritoneo.

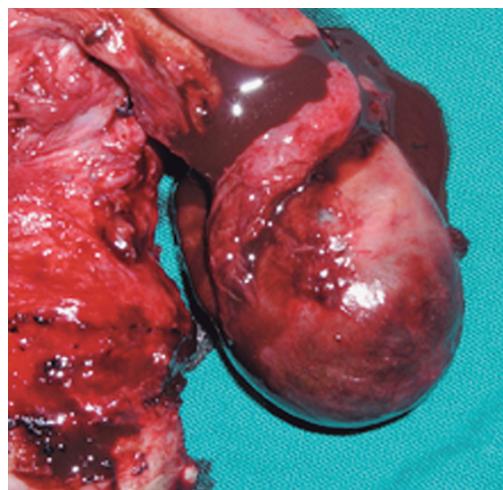
- **Quiste del cuerpo lúteo:** se hallan por lo normal presentes en el ovario. Son de 2-5 cm, con pared amarilla ondulada y relleno sanguinolento. En el microscopio, está revestido por células de la granulosa luteinizadas. Contiene hemorragia con organización variable (la fibrosis presente en la fase avanzada puede hacer difícil su distinción de los quistes endometriósicos) (Figura 15-16).

**Figura 15-16.** Aspecto macroscópico de un cuerpo lúteo hemorrágico



- **Quiste del síndrome de ovario poliquístico:** los ovarios presentan 2-3 veces su tamaño normal, con una corteza exterior gruesa, fibrosa, y múltiples folículos dilatados, de 0,5 a 1 cm, con hiperplasia y luteinización de la teca interna y a veces del estroma ovárico.
- **Quiste endometriósico:** el ovario es el sitio más frecuente de la endometriosis. Los quistes endometriósicos pueden ser únicos o múltiples, y contienen líquido espeso achocolatado. Microscópicamente, se observa la presencia de glándulas endometriales, estroma endometrial,

**Figura 15-17.** Aspecto macroscópico de un endometrioma del ovario



**Figura 15-18.** Aspecto macroscópico de un cistoadenoma seroso del ovario



hemosiderófagos (macrófagos cargados con hemosiderina) y fibrosis (Figura 15-17).

- **Quistes de inclusión epitelial o quiste simple:** se originan de invaginaciones del epitelio superficial asociados a episodios de ovulación. En el microscopio, están revestidos por una capa simple de células epiteliales planas, cuboidales o columnares, con frecuencia ciliadas. Por convención, un quiste de más de 1 cm se denomina cistoadenoma seroso” (ver más adelante).

## Tumores del ovario

Se clasifican en cuatro grupos según su sitio de origen:

### Tumores derivados de la superficie epitelial del ovario:

#### Tumores serosos:

- **Cistoadenoma seroso:** lesión quística uni o multilocular, de pared interna lisa o con pequeñas proyecciones papilares focales, y contenido líquido transparente (seroso). Su

tamaño varía de 1 a 30 cm. En el microscopio, está revestido por una capa simple de células columnares ciliadas (epitelio de tipo tubario) o células epiteliales planas o cúbicas de núcleos basales. Si existen áreas de proliferación epitelial, debe estar limitada a menos de 10% de la lesión. El estroma es similar al ovárico, con variable componente fibroso y edematoso. En el fibroadenoma seroso y fibrocistoadenoma seroso, el estroma es celular y fibroso, formando grandes áreas sólidas y gruesas proyecciones papilares. El papiloma superficial o la papilomatosis superficial (cuando son múltiples) son proyecciones papilares superficiales, con componente estromal fibroso que simulan un fibroadenoma seroso (Figura 15-18).

- **Tumor seroso proliferativo atípico o tumor seroso borderline:** a diferencia de los cistoadenomas serosos, el tumor seroso proliferativo atípico (TSPA) presenta proyecciones papilares exuberantes (en la superficie interna o externa). En el microscopio, la proliferación epitelial (ya sea en forma de estratificación epitelial o ramificación jerárquica de papillas) se observa en al menos 10% del tumor. La citología es similar a la de un cistoadenoma seroso,

pero puede haber atipia leve a moderada. Mitosis 0-3 por cam. Si el tumor no alcanza 10% de proliferación, pero tampoco tiene una superficie interna totalmente plana carente de proliferación epitelial o papillas, se utiliza el término cistoadenoma seroso con atipia focal o simplemente algunos patólogos hablan de cistoadenoma seroso papilar.

- **Tumor seroso proliferativo atípico variante micropapilar (carcinoma seroso micropapilar no invasivo) (MPSC no invasivo):** en el extremo del espectro de los tumores serosos proliferativos atípicos, se encuentra la variante micropapilar, la que presenta un patrón de crecimiento micropapilar en un área de al menos 5 mm o en al menos 10% del tumor. Las micropapilas corresponden a proyecciones delgadas de tejido fibrovascular revestidas por células epiteliales, que emanan de modo directo de papillas gruesas centrales (sin ramificación jerárquica). Puede haber atipia citológica leve a moderada. Mitosis 0-3 por cam.

- **Implantes peritoneales de los tumores serosos borderline:** cerca de 40% de los tumores serosos *borderline* presentan implantes peritoneales. Su origen es desconocido y los mecanismos propuestos son suposiciones. Los implantes peritoneales no invasivos se subdividen en dos tipos: implantes epiteliales no invasivos, de arquitectura papilar similar al tumor ovárico; y los implantes desmoplásicos no invasivos, que son proliferaciones fibroblásticas exuberantes en las cuales se presentan estructuras glandulares o papilares no necesariamente similares al tumor ovárico, dispuestas de forma ordenada y con frecuencia asociadas a inflamación o tejido granulatorio.

Los implantes peritoneales invasivos se caracterizan por un patrón de crecimiento infiltrante, con nidos o micropapilas dispuestas de manera desordenada, y

tienen mayor relación epitelio/estroma. Se acordó que los términos implante invasivo y carcinoma invasivo son sinónimos. Los implantes invasivos pueden presentar atipia citológica leve o moderada, y si esta es intensa, justifica el diagnóstico de carcinoma seroso de alto grado.

- **Microinvasión de los tumores serosos borderline:** aunque son necesarios más estudios, la microinvasión (infiltración tumoral de hasta 5 mm en el estroma o tejido conectivo subepitelial) no parece tener relevancia clínica desde el punto de vista del pronóstico, por lo cual estos tumores no se denominan carcinomas invasivos. Se distinguen dos tipos de microinvasión: el tipo usual o tipo eosinofílico, y el tipo carcinoma microinvasor.

- **Carcinoma seroso invasivo:** lesión quística o sólido-quística, multilocular, con áreas friables de papillas exuberantes, y por lo habitual con focos de hemorragia o necrosis. En la mitad de los casos es bilateral. En el microscopio, puede mostrar un patrón papilar similar al de un tumor seroso *borderline* (TSB), pero por definición también muestra invasión estromal mayor de 5 mm. Estos tumores pueden producir metástasis. La medida del área nuclear distingue dos grados: bajo grado, caracterizado por variabilidad leve a moderada, y alto grado, con una variabilidad en el tamaño nuclear mayor a 3:1. Además, los carcinomas serosos de bajo grado en general no presentan necrosis y raramente tienen más de cuatro mitosis por campo de aumento mayor (Figuras 15-19 y 15-20).

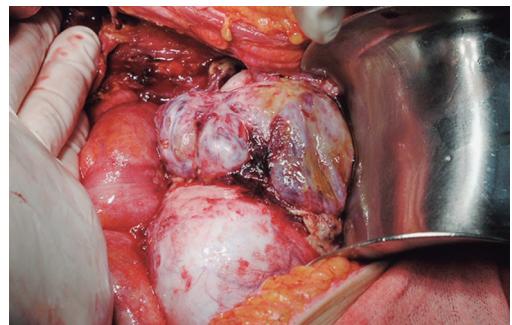
#### **Tumores mucinosos:**

- **Cistoadenoma mucinoso:** lesión quística uni o multilocular, de pared interna lisa y gruesa, y contenido gelatinoso espeso (mucoso). Su tamaño varía de 10 a 30 cm, y con frecuencia miden más de 20 cm. En

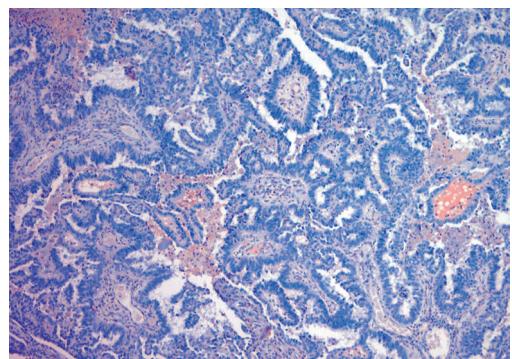
el microscopio, está revestido por una capa simple de células epiteliales columnares con mucina apical, no ciliadas (epitelio de tipo intestinal o de tipo endocervical o mülleriano). Si existen áreas de proliferación epitelial, deben estar limitada a menos de 10% de la lesión. Si el componente estromal es prominente, la lesión se denomina cistoadenofibroma mucinoso (Figura 15-21).

- **Tumor mucinoso proliferativo atípico o tumor mucinoso *borderline*:**
  - **Tumor mucinoso proliferativo atípico tipo gastrointestinal:** en general, es una lesión multiquística grande, unilateral, con superficie externa e interna lisas y contenido mucinoso. En el microscopio, está revestida por células epiteliales columnares con mucina apical, con patrón de crecimiento intraglandular (tufting), velloglandular o papilar. Los casos asociados a pseudomixoma peritoneal son con más probabilidad de origen gastrointestinal y no de origen ovárico.
  - **Tumor mucinoso proliferativo atípico tipo endocervical o mülleriano o sero-mucinoso:** en general, es una lesión más pequeña, con mayor frecuencia puede ser bilateral y es similar a un tumor seroso proliferativo atípico; está mucho más a menudo asociado a endometriosis. En el microscopio, muestra una combinación de epitelios tipo mucinoso endocervical (mucina apical) y seroso (ciliado).
  - **Microinvasión de los tumores mucinosos *borderline*:** aunque no hay estudios que aborden este tema, la microinvasión (infiltración tumoral de hasta 5 mm en el estroma o tejido conectivo subepitelial, o focos de glándulas confluentes con formación de criptas en un área de 5 mm) se usa como un término análogo a su contraparte de tumor seroso *borderline*, por lo cual estos tumores no se denominan carcinomas invasivos.

**Figura 15-19.** Aspecto macroscópico de un carcinoma seroso del ovario



**Figura 15-20.** Aspecto microscópico de un carcinoma seroso de alto grado del ovario



**Figura 15-21.** Aspecto macroscópico de un cistoadenoma mucinoso del ovario



- **Tumor mucinoso proliferativo atípico o tumor mucinoso borderline, con carcinoma intraepitelial:** el hallazgo de focos con atipia citológica intensa justifica el diagnóstico de carcinoma intraepitelial. También han sido referidos como carcinoma no invasivo o carcinoma intraglandular. Los carcinomas intraepiteliales confinados al ovario tienen un pronóstico excelente.
- **Carcinoma mucinoso invasivo:** lesión quística o sólido-quística, multilocular, con focos de hemorragia o necrosis. En el microscopio, la definición de carcinoma invasivo requiere presencia de infiltración estromal destructiva (infiltración de más de 5 mm en el estroma, llamada invasión infiltrativa, o patrón glandular confluyente “laberíntico” en un área de más de 5 mm, denominada invasión expansiva). La mayor parte son de tipo intestinal y los de tipo mülleriano son muy raros. La medida del área nuclear distingue un sistema de graduación binaria, similar a lo descrito en el carcinoma seroso invasivo.

**Tumores endometrioides.** La amplia mayoría de las neoplasias ováricas endometrioides son carcinomas; los cistoadenomas y tumores endometrioides proliferativos atípicos son muy poco comunes.

- **Carcinoma endometriode:** lesión sólido-quística, multilocular, que contiene masas friables y líquido sanguinolento. Su tamaño varía hasta 20 cm, con promedio de 15 cm. En el microscopio, el patrón de invasión confluyente o de tipo expansivo predomina, las glándulas y cribas están revestidas por epitelio columnar estratificado, con márgenes luminales agudos. Son por lo general carcinomas bien diferenciados (con formación de glándulas en su mayor parte), los moderadamente diferenciados y poco diferenciados (crecimiento glandular complejo, microglandular o patrón sólido), asociados a un alto grado nuclear

deben ser clasificados de manera adecuada como serosos, según indican los datos clinicopatológicos y moleculares actuales. La mayoría de los carcinomas endometrioides invasivos presentan un componente de endometriosis, adenofibroma endometriode o tumor endometriode de proliferación atípica (TEPA), que a menudo ocupa una proporción significativa del volumen tumoral. La diferenciación escamosa (componente fusiforme o queratinización celular) está presente en hasta 50% de los casos y también existen las variantes secretora y ciliada, análogas al carcinoma endometriode del cuerpo uterino.

Aproximadamente 14% de las mujeres con carcinoma endometriode ovárico tienen asimismo carcinoma endometrial del cuerpo uterino. Si este es de bajo grado, con infiltración del miometrio limitada a la mitad interna, el tumor ovárico puede con confianza ser considerado independiente, y en otros casos deben evaluarse las características clinicopatológicas para una adecuada interpretación.

**Tumores de células claras.** La amplia mayoría de las neoplasias ováricas de células claras son carcinomas; los cistoadenomas y tumores de células claras proliferativos atípicos son muy raros.

- **Carcinoma de células claras:** lesión sólido-quística, comúnmente unilocular, pero no rara vez multilocular, que contiene masas carnosas y líquido seroso o mucinoso. Su tamaño varía hasta 30 cm, con promedio de 15 cm. La mayoría de los tumores surgen en endometriosis. En el microscopio, la arquitectura puede ser tubuloquística o tubulopapilar, revestidas por células de citoplasma amplio y claro o eosinófilico granular, y células hobnail (tachuela), o puede mostrar patrón sólido con nidos de células poliédricas de citoplasma claro, separados por estroma fibrovascular delicado o fibroso

denso. Cuando predominan las células de citoplasma eosinófilico granular (llamadas también células oxifílicas), se usa el término carcinoma de células claras oxifílico. El llamado carcinoma hepatoide puede ser una variante del carcinoma de células claras oxifílico. Pueden tener componente seroso y mucinoso. Todos los carcinomas de células claras son considerados de alto grado.

**Tumores de células transicionales (tumor de Brenner).** La amplia mayoría de las neoplasias ováricas de células transicionales son tumores de Brenner benignos. Los estudios sugieren que los tumores benignos tienen alguna diferenciación uroelial verdadera, mientras que los carcinomas de células transicionales son en verdad variantes de carcinoma seroso de alto grado.

- **Tumor de células transicionales benigno:** la mayoría son de hasta 2 cm y en ocasiones exceden los 10 cm (el mínimo de 1 cm para el diagnóstico no se utiliza en este tipo de tumor epitelial). Son bien circunscritos, con superficie de corte firme o gomosa, gris o blanca amarillenta, espirales o lobulada; a veces con un componente quístico. En el microscopio, la población uniforme de células estratificadas, con núcleos ovoides con hendiduras (pliegues), citoplasma pálido o eosinófilo, está dispuesta en nidos demarcados por estroma fibroso denso. El 30% tiene epitelio mucinoso metaplásico (tumores mixtos de Brenner y mucinoso).
- **Tumor de células transicionales maligno o carcinoma de células transicionales:** a menudo mezclado con otros tipos de carcinoma (más a menudo con carcinoma seroso); el diagnóstico de carcinoma de células transicionales requiere que el tumor muestre patrón en al menos 50%.
- **Otros tumores derivados de la superficie epitelial del ovario son:** carcinomas escamosos, carcinomas indiferenciados, carcinosarcomas.

### Tumores derivados de células germinales:

**Disgerminoma.** En general, es unilateral, sólido, de contornos lobulado, blanco amarillento, con cápsula fibrosa, firme o semiblandos, dependiendo del tamaño, que varía hasta grandes masas de 50 cm. En el microscopio, se observan nidos o bandas de células grandes y redondeadas, con citoplasma eosinófilo claro granular (PAS+, removido por diastasa), límites celulares marcados, y núcleo central grande, con nucléolo prominente. Actividad mitótica variable. La presencia de otros elementos de células germinales malignas da peor pronóstico y otros factores de mal pronóstico son: metástasis, adhesiones, bilateralidad y mayor tamaño (Figura 15-22).

**Figura 15-22.** Aspecto macroscópico de un disgerminoma del ovario

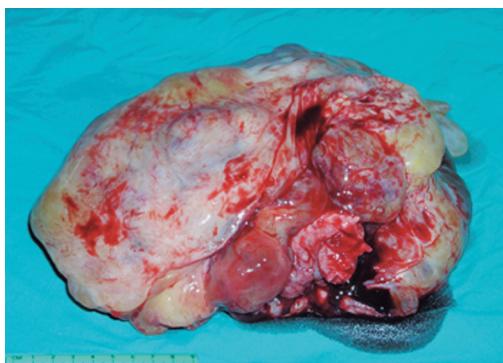


**Tumor del saco vitelino.** Es de tamaño variable, de 3 a 30 cm (la mayoría más de 10 cm), unilateral, sólido, pero con espacios quísticos que contienen líquido gelatinoso. Puede haber necrosis, hemorragia y otros elementos tumorales como por ejemplo teratoma. En el microscopio, pueden observarse patrones muy variables, pero su sello distintivo son los cuerpos de Schiller-Duval (banda de tejido conectivo con capilar central,

revestida por un epitelio embrionario cúbico o columnar bajo, con núcleos grandes vesiculares, nucléolo prominente y alto índice mitótico). Es muy maligno, con metástasis temprana e invasión vecina.

**Teratoma maduro.** Lesión en su mayor parte quística, compuesta en exclusiva por tejido maduro (derivado de 2 o 3 capas germinales), de tamaño variable de 5 a 10 cm, unilocular, rellena con material queratinizado y pelo. Puede incluir un área pequeña sólida llamada protuberancia de Rokitansky. En el microscopio, se ve revestida por un epitelio escamoso, con estructuras cutáneas anexiales y tejido cerebral (glías, túbulos ependimales, etcétera). Puede incluir tejido cartilaginoso, óseo, muscular liso, adiposo, y con menor habitualidad, tejido gastrointestinal, respiratorio, tiroides, entre otros. Los implantes peritoneales de tejido glial maduro no afectan el buen pronóstico (Figura 15-23).

**Figura 15-23.** Aspecto macroscópico de un teratoma maduro del ovario



**Teratoma inmaduro.** Corresponde a un teratoma con componente de tejido inmaduro y más común, con tejido nervioso inmaduro. Tumor sólido-quístico, con zonas de hemorragia o necrosis. En el microscopio, se identifican zonas de tejido inmaduro (por ejemplo, túbulos

neuroectodermiales, revestidos por células de núcleos hiperchromáticos, sobrepuertos, con alto índice mitótico). Se clasifican de acuerdo al área de tejido inmaduro encontrado en cualquiera de los cortes histológico: bajo grado (grado 1: menos de un campo de aumento menor) y alto grado (grado 2: 1-3 campos de aumento menor; grado 3: más de 3 campos de aumento menor).

Otros tumores derivados de células germinales son: carcinoma embrionario, coriocarcinoma, poliembrioma.

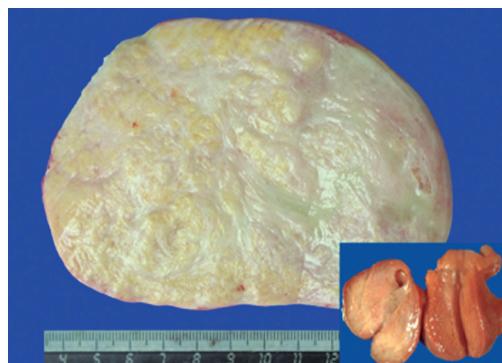
#### **Tumores derivados del cordón sexual-estromal:**

**Fibroma.** Tumor unilateral, sólido, firme, de más de 3 cm, con superficie externa lisa y superficie de corte blanca tiza o blanca amarillenta, a veces con áreas de edema o degeneración quística. Puede tener zonas de necrosis o hemorragia por torsión. En el microscopio, está compuesto por células fusadas, de núcleos alargados a ovoideos, blandos (sin atipia citológica), con escaso citoplasma, dispuestas en haces entrelazados, a veces con patrón estoriforme, mezclados con haces de colágeno. El 10% de los casos presenta celularidad densa, asociado a algo de atipia nuclear, y se denominan fibromas celulares. Las figuras mitóticas están ausentes o son infrecuentes, y los casos con actividad mitótica mayor a 4 mitosis por campo de aumento se denominan fibromas celulares mitóticamente activos. En general, son tumores benignos, pero la adhesión local y ruptura tumoral puede asociarse a recurrencia.

**Tecoma.** Tumor unilateral, sólido, con superficie externa lisa y superficie de corte amarilla, a veces con áreas de degeneración quística, necrosis o hemorragia. En el microscopio, está compuesto por células fusadas uniformes de núcleos redondeados a ovoideos, citoplasma pálido rico en lípidos y bordes celulares mal definidos. Puede incluir componentes de cordón sexual o grandes zonas de fibroma, denominándose fibrotecoma (Figura 15-24).

El tecoma luteinizado es otro tumor y a diferencia del tecoma, se observa en mujeres

**Figura 15-24.** Aspecto macroscópico de un fibro-tecoma del ovario



premenopáusicas (promedio de 28 años), es bilateral y cerebroideo, y está compuesto en su mayor parte por células fusadas, con un componente de células luteinizadas (células redondeadas de citoplasma amplio).

**Tumor de células esteroideas.** Tumor unilateral, en promedio de 8,4 cm, con superficie externa lisa y superficie de corte, de color variable de amarillo anaranjado a rojo café o negra, con frecuencia con zonas de hemorragia. Cuando mide menos de 1 cm, y está confinado a la corteza ovárica, se denomina luteoma estromal. En el microscopio, está compuesto por células poligonales con citoplasma con vacuolización variable y núcleo redondeado con nucléolo prominente, dispuestas en nidos, cordones o difusamente, en una matriz fibrosa laxa o densa. Los factores de mal pronóstico son: tamaño mayor a 7 cm, mitosis mayor a 2 en 10 campos de aumento mayor, necrosis, hemorragia y atipia nuclear intensa.

Tumor de células de Leydig (tumor de células del hilio). Corresponde a un tipo de tumor de células esteroideas benigno (20% de los tumores de células esteroideas), que se distingue de los otros por la presencia de cristales de Reinke y se caracteriza por su ubicación en el hilio ovárico (rara vez en otro sitio del ovario). Tumor unilateral, en promedio

de 2,4 cm, con superficie externa lisa y superficie de corte, de color variable de amarillo, rojo café a negra. Al microscopio, se observan células de citoplasma eosinófilo dispuestas en empalizada, agrupando sus núcleos en una zona alternada por zonas de citoplasma libre de núcleos, inclusiones eosinofílicas elongadas de contornos regulares (cristales de Reinke), necrosis fibrilar de vasos sanguíneos e hiperplasia de las células del hilio.

**Tumor de células de la granulosa adulto.** Tumor unilateral, sólido-quístico, en promedio de 10 cm. En el microscopio, está formado por células pequeñas similares a las células de la granulosa, regulares en forma y tamaño, con núcleos con hendidura (en grano de café). El patrón arquitectural es variable, puede ser sólido, macrofolicular, con nidos o trabecular, o microfolicular (cuerpos de Call-Exner). Es un tumor maligno de bajo grado, con una tasa de recurrencia de 20-30%. Los factores de mal pronóstico son: alta etapificación, tamaño mayor de 15 cm, bilateralidad, ruptura tumoral (Figura 15-25).

**Figura 15-25.** Aspecto macroscópico de un tumor de la granulosa



**Tumor de células de la granulosa juvenil.** Corresponde a 5% de los tumores de células de la granulosa, y se distingue del adulto porque se presenta en la gran mayoría de los casos en niñas o mujeres jóvenes (en promedio a los 15 años)

y tiene mejor pronóstico (95% de los casos en etapa 1, confinado al ovario). Tumor unilateral, sólido-quístico, en promedio de 12 cm. En el microscopio, está formado de folículos de tamaño variable, llenos de secreción basófila y revestidos por células de núcleos redondeados sin hendidura.

Otros tumores derivados del cordón sexual-estromal son: fibrosarcoma, tumor estromal esclerosante, tumor estromal de células en anillo de sello, tumor estromal microquístico, tumor de células de Sertoli, tumor del cordón sexual con túbulos anulares, androblastoma (tumor de células de Sertoli-Leydig).

Otros tumores primarios del ovario son: tumores derivados del estroma no específico (hemangioma, leiomioma), linfomas y tumores misceláneos (tumor de la rete ovarii, tumor wolffiano, tumor de células pequeñas, paraganglioma, neoplasia sólida pseudopapilar).

### Lecturas recomendadas

- Chuaqui B, Duarte I, González S, Etchart M, Rosenberg H. Lecciones de anatomía patológica. Santiago: Ediciones Universidad Católica; 1996.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 8th ed. Filadelfia: Saunders Elsevier; 2010.
- Kurman RJ (ed.). Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 6th ed. Nueva York, Berlín, Heidelberg, Londres, París, Tokio: Springer-Verlag; 2011.
- Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. World Health Organization Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. IARC. 2014.
- Kurman RJ, Ronnett BM, Sherman ME, Wilkinson EJ. AFIP Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Cervix, Vagina, and Vulva. 4th Series Fascicle 13. Washington DC: American Registry of Pathology, Armed Forces Institut of Pathology; 2010.

## Capítulo 16

# ULTRASONOGRAFIA GINECOLÓGICA: GENERALIDADES E INDICACIONES

HARUMI TSUNEKAWA O. Y CLAUDIA CELLE T.

## INTRODUCCIÓN

La ultrasonografía ginecológica es un examen no invasivo, inocuo, de bajo costo y de alta disponibilidad, que sumado al avanzado desarrollo tecnológico de los últimos años, nos permite visualizar los genitales internos y diafragma pélvico, en forma directa, rápida y con imágenes de alta resolución. De esta manera, se ha constituido en un examen habitual, complementario y casi indispensable en la práctica clínica ginecológica.

## BASES FÍSICAS DEL ULTRASONIDO

Es una técnica de imagen basada en la emisión y recepción de ondas sonoras, cuya frecuencia está por encima de la capacidad del oído humano para percibirlas (sobre 20.000 Hz). Sin embargo, desde el punto de vista físico, todas las ondas tienen la misma naturaleza y obedecen a idénticas leyes de la acústica. El ultrasonido es una serie de ondas mecánicas, originadas por la vibración de un cristal (el efecto piezoelectrónico es la propiedad que poseen algunos cristales como el cuarzo y algunos elementos sintéticos, para transformar la energía eléctrica en energía mecánica y viceversa), y solo se propaga a través de la materia. Cuando la energía acústica interactúa con los tejidos corporales, las moléculas tisulares son estimuladas y cada partícula vibra sobre su posición, la energía se transmite de una molécula a otra adyacente,

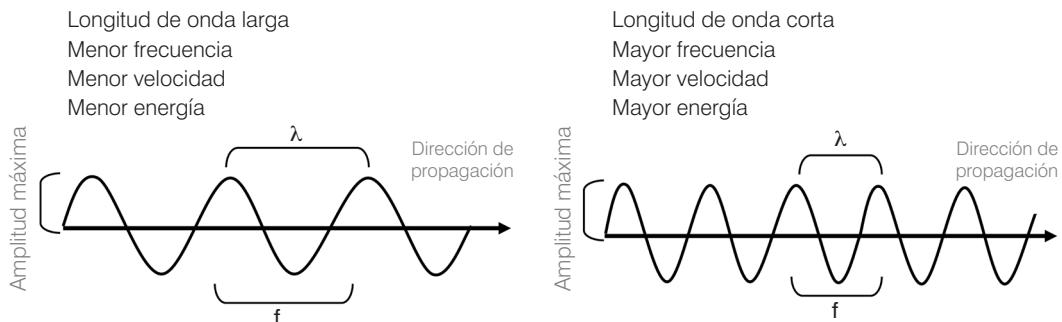
ya que se encuentran unidas de manera elástica, y transmite así la vibración a todo el medio.

La energía acústica se mueve a través de los tejidos mediante ondas longitudinales y las moléculas del medio de transmisión oscilan en la misma dirección. Estas ondas sonoras corresponden básicamente a la rarefacción y compresión periódica del medio en el cual se desplazan.

La frecuencia de una onda de ultrasonido es el número de ciclos o veces que se comprime una molécula en un segundo. La frecuencia se cuantifica en ciclos por segundo o Hertz (Hz). La frecuencia está determinada por la fuente emisora del sonido y por el medio a través del cual viaja. Las frecuencias que se utilizan en medicina para fines de diagnóstico clínico están comprendidas con mayor frecuencia en el rango de 2 a 30 MHz. Las frecuencias altas (30 MHz) se usan para estructuras superficiales (por ejemplo, piel, ojos y estructuras vasculares).

La distancia, en sentido longitudinal que recorre la onda desde una compresión a la siguiente (distancia entre picos de la onda sinusoidal), constituye la longitud de onda ( $\lambda$ ), se mide en centímetros y es inversamente proporcional a su frecuencia.

La velocidad (v) con que se propaga el sonido en un determinado medio, depende de la densidad y compresibilidad de él (fórmula  $v = E/p$ ), donde E es elasticidad propia del medio y p es su densidad. Se considera una v promedio de 1,540 m/s para los tejidos blandos.

**Figura 16-1.** Esquema de onda sonora

Estos se refieren a la cantidad y distancia de las moléculas, de forma respectiva. La velocidad es inversamente proporcional a la compresibilidad, es decir, las moléculas en los tejidos más compresibles están muy separadas, por lo que transmiten el sonido más lento, por lo tanto los tejidos con mayor densidad y menor compresibilidad transmitirán el sonido a una mayor velocidad (Figura 16-1).

**Intensidad.** Es la cantidad de energía que transporta un haz de ultrasonido. Equivale a la fuerza (Watts) que pasa en una sección de 1 cm<sup>2</sup> y se expresa en W/cm<sup>2</sup>. Si se determina en el tiempo, se denomina potencia. La intensidad es muy importante en medicina por sus efectos deletéreos, que pueden afectar a las células y tejidos del embrión y del feto. El ultrasonido diagnóstico bidimensional utiliza intensidades entre 0,001 y 0,1 W/cm<sup>2</sup>; la velocimetría Doppler color utiliza intensidades entre 1 y 3 W/cm<sup>2</sup>, muy parecido a las utilizadas en uso terapéutico (fisioterapia). Lo que varía es la duración de la exposición en el Doppler pulsado.

## VELOCIMETRÍA DOPPLER

Es la determinación de la velocidad del flujo sanguíneo en un determinado vaso sanguíneo utilizando el ultrasonido.

**Efecto Doppler.** Es el cambio en la frecuencia que experimenta el sonido o cualquier otra forma de energía ondulatoria, recibida desde un receptor fijo, en relación a una fuente emisora en movimiento o viceversa (Doppler, 1843). Cuando la distancia entre el emisor y el receptor cambia, tanto por el movimiento de la fuente del sonido o del receptor, la distancia efectiva disminuye (la onda se comprime) y la frecuencia recibida es mayor. Lo contrario ocurre si la distancia aumenta (la onda se expande), la frecuencia es menor. Este principio aplicado al ultrasonido nos permite conocer ondas de velocidad de flujo de un determinado vaso.

El ultrasonido emitido con una frecuencia determinada (Fe), desde un transductor hacia un vaso sanguíneo, incide en cada uno de los millones de glóbulos rojos que circulan en un momento dado y será dispersado y reflejado con una frecuencia diferente. La diferencia entre la frecuencia emitida y reflejada se llama frecuencia Doppler (FD). Como consecuencia, esta frecuencia Doppler es proporcional a la velocidad del flujo sanguíneo (Figura 16-2).

## Variedades de Doppler

- **Doppler de onda continuo (C/V).** El transductor contiene dos cristales: uno que genera una señal continua y otro que recibe los ecos reflejados. Tiene una mayor sensibilidad del método, pero no en la ubicación

**Figura 16-2.** Formula de efecto Doppler

$$Fd = \frac{2 \times ft \times V \times \cos\delta}{c}$$

- Fd : cambio frecuencia.  
 ft : frecuencia transmitida por transductor.  
 V : velocidad flujo sanguíneo.  
 Cosδ : ángulo incidencia entre haz de ultrasonido y dirección de flujo (eje del vaso).  
 C : velocidad del sonido.

espacial de la señal. Actualmente se utiliza en monitores cardíacos fetales.

- **Doppler pulsado (PW).** En esta modalidad el mismo cristal del transductor es el que genera los pulsos de ultrasonido y entre estos pulsos recibe las señales de retorno.
- **Doppler color.** En esta modalidad se codifica el promedio de las velocidades, asignándoles un color, que indica la dirección y la velocidad de flujo. Esta imagen color es la que se superpone sobre la imagen bidimensional. El flujo que se mueve hacia el transductor se codifica por lo habitual en rojo y el que se aleja se codifica azul. El Doppler color depende del ángulo de insonación, por lo que este debe ser adecuado para la detección de flujo.
- **Índices Doppler.** La curva espectral del Doppler da información de la situación hemodinámica distal del sitio estudiado. Se han ideado algunos procedimientos de análisis, llamados índices Doppler. Se han descrito tres índices Doppler, que se utilizan de manera indistinta en clínica. La importancia es que se relacionan con el grado de resistencia vascular distal al sitio estudiado:
  - Relación sístole / diástole (S/D): su fórmula es:  $peak$  sistólico dividido por el mínimo de final de diástole
  - Índice de pulsatilidad (IP): su fórmula es:  $IP = S - D / A$
  - Índice de resistencia o de Pourcelot (IR): su fórmula es:  $IR = S - D / S$

## DEFINICIONES

Para la descripción de las imágenes debemos utilizar algunos términos:

- **Ecogénica o isoecogénica:** en condiciones normales el parénquima de un órgano se presenta como estructura de similar ecogenicidad en todo el corte ecográfico, imagen reflectante, gris a la visión óptica (por ejemplo, miometrio, ovario) (Figura 16-3).
- **Refringente, hiperecogénica o hiperecoica:** imagen intensamente reflectante, de color blanco intenso (por ejemplo, calcificación, DIU) (Figura 16-4).

**Figura 16-3.** Ecogénico o isoecogénico**Figura 16-4.** Refringente, hiperecogénico o hiperecoico

**Figura 16-5. Hipoeccogénica, hipoeocoica****Figura 16-6. Econegativa, anecogénica, anecoica**

- Hipoeccogénica o hipoeocoica:** imagen poco reflectante, de color gris oscuro (por ejemplo, cuerpo lúteo, endometrioma) (Figura 16-5).
- Econegativa, anecogénica o anecoica:** imagen no reflectante, de color negro intenso (por ejemplo, quiste, colecciones líquidas) (Figura 16-6).

## ARTEFACTOS ECOGRÁFICOS

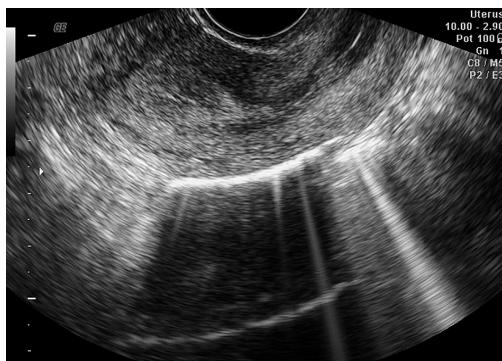
Son imágenes que no corresponden a estructuras existentes o reales y se producen por fenómenos físicos durante la generación de imágenes, y por lo tanto se conocen como “artefactos”.

- Refuerzo ecogénico posterior:** Se produce cuando el ultrasonido atraviesa un medio sin interfases en su interior, econegativo o anecoico (como quiste simple), que no atenua el avance del ultrasonido y al pasar a un medio sólido, ecogénico (paredes del tumor), el ultrasonido avanza de modo rápido de la pared posterior a la pared anterior del quiste, formando unas reverberaciones. Observamos imagen reflectante, blanca a la visión óptica (Figura 16-7).

- Sombra acústica posterior:** se produce cuando el ultrasonido choca con una interfase muy reflectante y por lo tanto muy ecogénica (elemento óseo, calcificación, etcétera), que no permite el paso del ultrasonido. Lo visualizamos como una sombra negra detrás de una imagen sólida (Figura 16-8).

**Figura 16-7. Imagen reflectante****Figura 16-8. Sombra acústica provocada por estructura sólida**

**Figura 16-9.** Imagen en forma de rayos provocado por aire en intestino y preistaltismo



- **Imagen en rayos de sol o cola cometa:** se produce cuando el ultrasonido llega al intestino que se encuentra ocupado por aire, por lo general ubicado detrás del útero. Observamos imagen blanca como rayos (aire en intestino), pudiendo estas imágenes moverse debido al peristaltismo del intestino (Figura 16-9).

## EXÁMENES COMPLEMENTARIOS DIAGNÓSTICOS

### Histerosonografía

Es un examen mínimamente invasivo, simple, complementario a la ecografía transvaginal y que requiere de una adecuada información y de un consentimiento firmado por parte de la paciente. Consiste en la inyección de una solución salina estéril dentro de la cavidad endometrial, con la finalidad de distender el endometrio y lograr una completa visualización. Entre las indicaciones más frecuentes se encuentran la sospecha de lesiones focales intracavitarias (pólipo endometrial y mioma submucoso), en pacientes con hallazgo de endometrio engrosado o heterogéneo, metrorragia o hipermenorrea.

Con la paciente en posición de litotomía sobre la camilla se procede a introducir un espéculo para identificar y fijar el cuello del útero. A

**Figura 16-10.** Sonda en cavidad



continuación se introduce una sonda pequeña (en nuestro servicio utilizamos una sonda nasogástrica pediátrica: G8) a través del orificio cervical, previa aseptización. Una vez alojada la sonda se coloca el transductor vaginal y se corrobora que la sonda se encuentre dentro de la cavidad (Figura 16-10). Se instilan 20 cc de solución salina estéril (suero fisiológico), bajo visión ecográfica permanente, en forma continua y suave, la cual separa las paredes endometriales y permite apreciarlas de manera nítida y en toda su extensión. Debe vigilarse que no quede aire en la sonda, ya que las burbujas hacen que el líquido se observe como una colección heterogénea, con áreas densas en movimiento (reverberancia). Se moviliza el transductor en sentido lateral y transverso para obtener imágenes de la totalidad de la cavidad. Es recomendable aspirar el suero residual de la cavidad una vez finalizado el examen, ya que su permanencia puede provocar dolor, tipo cólico.

El examen es en especial útil para diagnosticar y diferenciar lesiones focales, como pólipos o miomas submucosos de patologías endometriales difusas. Permite cuantificar el número de lesiones, su tamaño, describir su ubicación, presencia de pedículos vasculares, y en el caso particular de los miomas submucosos posibilita determinar el grado de compromiso o inclusión dentro de la cavidad endometrial (mioma submucoso tipo 0, I y II). Por último, es una técnica útil para

realizar el diagnóstico diferencial de anomalías müllerianas (Figuras 16-11, 16-13, 16-14, 16-16 a 16-19, 16-21, 16-22, 16-24 y 16-25).

Entre las complicaciones asociadas al procedimiento, se encuentran: dolor pélvico, sangrado e infección pélvica (< 1%).

Las contraindicaciones para el examen son: embarazo, sangrado abundante, enfermedades infecciosas en tratamiento (PIP), sinequía cervical. La nuliparidad no es una contraindicación, pero es una de las causas más frecuentes de exámenes frustros.

### Ecografía tridimensional o 3D

Es un examen complementario a la ecografía transvaginal, para el diagnóstico de la patología ginecológica, siendo su mayor utilidad en el estudio de las anomalías müllerianas. Sirve también como examen complementario en casos en que la histerosonografía no sea óptima.

Facilita el diagnóstico de pólipos endometriales y permite distinguir la pared de la cavidad de la cual depende. En caso de miomas submucosos, es posible evaluar el porcentaje de inclusión dentro de la cavidad y diferenciarlos de miomas intramurales (Figuras 16-12, 16-15, 16-20, 16-23 y 16-26). La técnica tiene su mejor rendimiento si se realiza en fase folicular del ciclo, cuando el endometrio es trilaminar, ya que su porción econegetiva sirve de medio de contraste (Figuras 16-27 y 16-28).

En la evaluación de dispositivos intrauterinos (DIU), se observa con facilidad la ubicación de este en la cavidad, siendo muy útil para demostrar, por ejemplo, la incrustación del dispositivo en el miometrio (Figura 16-29).

La ecografía 3D en conjunto con Angio Power Doppler es de utilidad para el diagnóstico de las malformaciones vasculares (Figuras 16-30 y 16-31).

**Figura 16-11. Histerosonografía normal**



**Figura 16-12. Imagen 3D cavidad normal**



**Figura 16-13. Prehisterosonografía pólipos**



Figura 16-14. Posthisterosonografia pólipos



Figura 16-17. Pólipos sésil

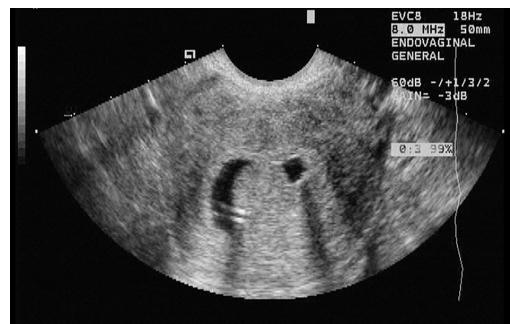


Figura 16-15. Imagen 3D pólipos



Figura 16-18. Prehisterosonografia mioma submucoso



Figura 16-16. Pólipos pediculado



Figura 16-19. Posthisterosonografia mioma submucoso

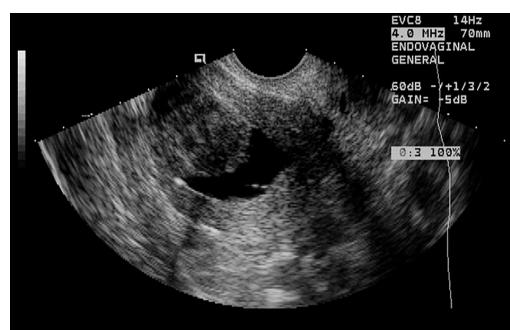


Figura 16-20. Imagen 3D de mioma submucoso

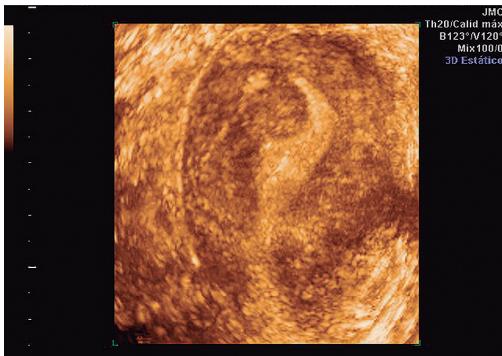


Figura 16-23. Imagen 3D de anomalía mülleriana

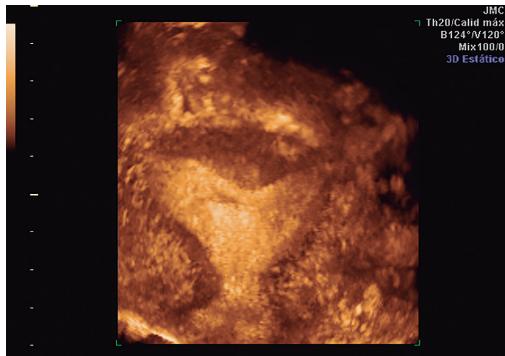


Figura 16-21. Prehisterosonografía de anomalía mülleriana



Figura 16-24. Prehisterosonografía de endometrio heterogéneo

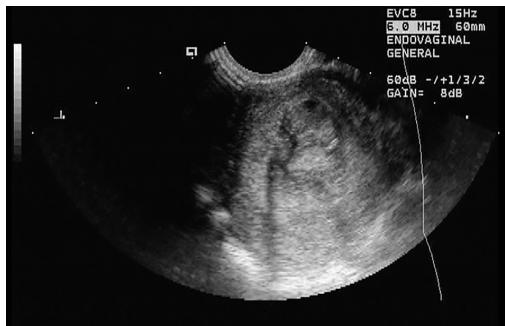


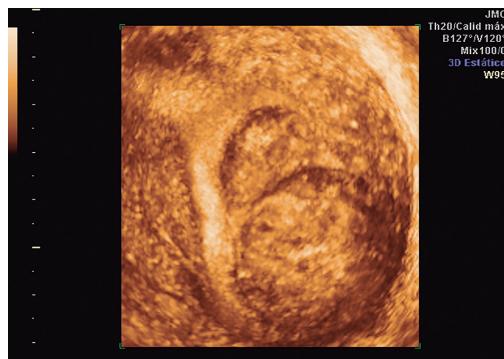
Figura 16-22. Posthisterosonografía de anomalía mülleriana



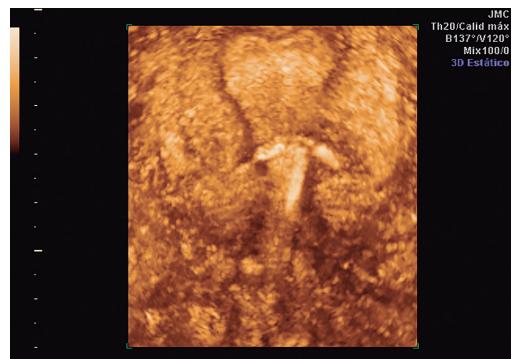
Figura 16-25. Posthisterosonografía de irregularidad pared endometrial



**Figura 16-26.** Imagen 3D de mioma intramural



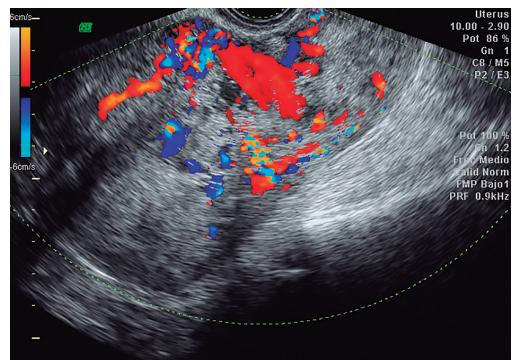
**Figura 16-29. Imagen 3D de DIU incrustado**



**Figura 16-27.** Endometrio trilaminar pólipos



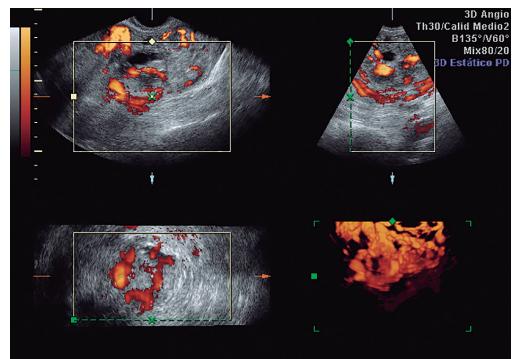
**Figura 16-30. Malformación vascular**



**Figura 16-28.** Imagen 3D de pólipos



**Figura 16-31. Imagen 3D de malformación vascular**



## INDICACIONES DE ULTRASONOGRAFÍA GINECOLÓGICA

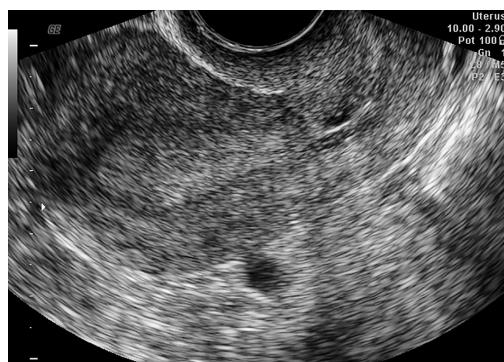
1. Examen físico insuficiente o dudoso
2. Control ginecológico: edad fértil, pre y postmenopausia
3. Estudio ciclo menstrual: infertilidad, estudio endometrial, ovarios y recuento folicular antral
4. Control métodos anticonceptivos
5. Estudio de anomalías
  - a. Tamaño uterino: embarazo, adenomiosis, miomas
  - b. Alteración de forma: malformaciones müllerianas
  - c. Menstrual: anovulación, irregularidad menstrual, malformaciones müllerianas
  - d. Metrorragia: disfuncional, anticonceptivos, patología endometrial
  - e. Tamaño anexial: lesiones ováricas, miomas, lesiones paraováricas, hidrosálpinx, variaciones fisiológicas del ciclo menstrual
  - f. Algia pélvica: síndrome de congestión pélvica, dismenorrea, dolor periovulatorio, lesiones anexiales, embarazo ectópico, torsión ovárica, quiste ovárico funcional y proceso inflamatorio pélvano (absceso tubo ovárico, piosálpinx, etc.)
6. Estudio de piso pélvico (uroginecología)
7. Estudio de endometriosis: nódulo del tabique rectovaginal (NTRV), endometriosis quística del ovario

## EXAMEN GINECOLÓGICO

Es posible realizarlo en todas las edades del ciclo vital, variando solo la vía por la que se realiza, pudiendo ser: vía transvaginal, vía abdominal, vía transrectal, combinadas o translabial o perineal. Esta última se utiliza en la evaluación del piso pélvico.

La ecografía vía abdominal o transrectal se realiza en pacientes que no han iniciado actividad sexual o que presentan alguna otra patología o condición vaginal, como estenosis o atrofia, que impida el uso de la vía transvaginal. Para realizar el examen vía abdominal es necesario que la vejiga esté distendida, ya que de este modo proporciona una ventana acústica y permite observar de manera panorámica los genitales internos. Para esto es necesario ingerir un litro de líquido, a lo menos una hora antes del examen, y la vejiga debe sobrepasar el fondo uterino en el corte longitudinal (Figuras 16-32 y 16-33).

**Figura 16-32.** Útero: corte longitudinal vía TV o TR



**Figura 16-33.** Útero: corte longitudinal , vía abdominal



## Técnica

Para realizar un buen examen ecográfico, se ubica el útero en corte longitudinal, situándolo en el medio de la pantalla, ocupando el tercio medio de ella. Luego se hace un barrido continuo de anexo a anexo y en corte transverso desde el cuello al fondo del cuerpo uterino, obteniendo así un panorama general y logrando en un corto tiempo la obtención de una gran cantidad de información, minimizando errores u omisiones. Después se magnifica cada área de interés y se realizan las mediciones correspondientes. Esto es válido en cualquier vía de examen ultrasonográfico ginecológico.

## EXAMEN ULTRASONOGRÁFICO DEL CUERPO UTERINO

**Útero.** Es un órgano muscular liso, situado en la pelvis, entre la vejiga y el recto. Se divide en tres partes: cuerpo, istmo y cuello uterino. Se visualiza como una estructura sólida, isoecogénica y homogénea. Es posible visualizar en la porción externa del miometrio imágenes econegativas correspondientes a venas y arterias arcuatas. El ángulo que forma el eje longitudinal del cuerpo con el del cuello determina la posición uterina: anteverosflexión, indiferente y retroversoflexión.

Sus dimensiones y forma varían a lo largo del ciclo vital. Las dimensiones a medir son: corte longitudinal (corte sagital del útero donde se visualiza la cavidad endometrial y cervical en toda su extensión, colocando los calipers entre el fondo uterino, frente a la cavidad, y el orificio cervical externo); corte anteroposterior y transverso (corte transverso en la ecografía, en donde el diámetro anteroposterior es el mayor de todo el cuerpo uterino) (Tabla 16-1).

**Cuello uterino.** Es fácilmente observable en corte longitudinal donde el canal cervical es visible en toda su extensión, continuándose con la cavidad endometrial. En la fase estrogénica del ciclo, podemos visualizar una colección líquida en el trayecto del canal, correspondiente a mucus (Figura 16-34). También podemos observar con frecuencia imágenes econegativas redondeadas de tamaño variable que corresponden a quistes de Naboth, que por lo normal no sobrepasan los 20 mm (Figura 16-35).

**Vagina.** Por vía abdominal es posible verla en toda su extensión. La vía transvaginal permite visualizarla en forma parcial retirando el transductor lentamente.

**Tabla 16-1.** Características del útero y endometrio durante el ciclo de vida de la mujer

Prepuberal	Pubertad	Edad adulta
Forma tubular	Forma de pera	Forma de pera
Relación cuerpo/ cuello = 1/1	Relación cuerpo/cuello = 2/1 - 3/1	Relación cuerpo/cuello = 3/1
Longitud 2,5-3,5 cm	Longitud 5-8 cm	Longitud 7-8 cm
Grosor o diámetro AP = 1 cm Diámetro AP del cérvix mayor o igual a diámetro AP del fondo	Grosor o diámetro AP = 1,5 cm	Grosor o diámetro AP = 3 - 4 cm
Endometrio no visible o lineal	Endometrio visible y variable según fase del ciclo menstrual	Endometrio visible y variable según fase del ciclo menstrual

**Figura 16-34.** Canal cervical con contenido líquido.  
Moco cervical



**Figura 16-35.** Imágenes econeativas en cuello.  
Quistes Naboth



## EVALUACIÓN ULTRASONOGRÁFICA DE OVARIOS Y ANEXOS

**Anexos.** El anexo lo constituyen el ovario y las trompas, el ligamento ancho y las estructuras embrionológicas en su interior.

El ligamento útero-ovárico lo podemos observar desde un corte transverso del útero, como una estructura econegetiva tenue, de pared bien delimitada alargada que se extiende desde la región cornual del útero hasta el ovario.

La visualización de la trompa por ultrasonografía es infrecuente; solo es posible cuando se

encuentra distendida por algún medio líquido (por ejemplo, hidrosálpinx, hematosálpinx, piosálpinx) o por alguna otra patología (por ejemplo, embarazo ectópico).

**Ovarios.** Tienen forma ovalada y se encuentran a cada lado del útero, insertos en el ligamento ancho, y por debajo y detrás de la trompa de Falopio. Los vasos ilíacos se encuentran por debajo y por lo habitual sirven de referencia para su ubicación. Hay que recordar siempre que por la laxitud del sistema de sujeción de los ovarios, es posible que se puedan ubicar incluso fuera del campo visual del ultrasonido.

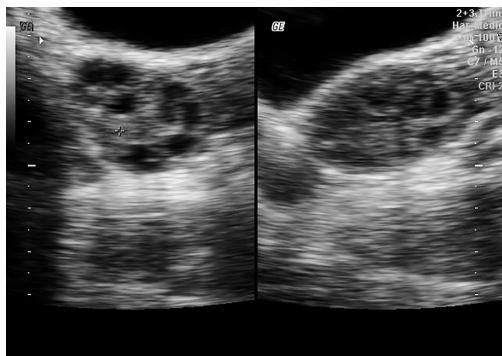
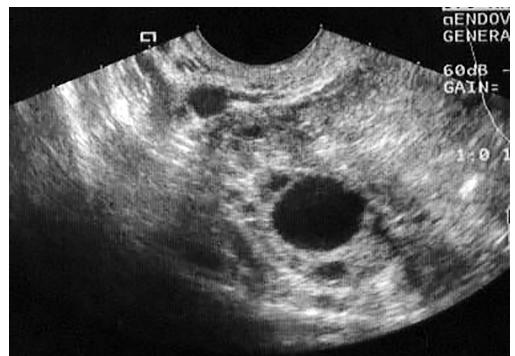
En pacientes histerectomizadas los ovarios no se hallan en la posición normal y adquieren una ubicación extremadamente lateral o anterior. Cuando no se observan los ovarios con facilidad, es necesario realizar un barrido extenso de las zonas anexiales, hacia la superficie y hacia el fondo de saco de Douglas.

Otra dificultad la constituye la superposición de asas intestinales sobre los ovarios. Con la ayuda de la mano contralateral a la del transductor, se presiona la pared abdominal, sobre la zona, alejando así el asa intestinal del ovario.

La ecogenicidad del ovario es por lo común homogénea, con un área central más ecogénica e imágenes econegetivas de distintos tamaños, correspondientes a folículos.

El tamaño del ovario y los folículos varían de acuerdo a la edad, día del ciclo y uso de anticonceptivos hormonales (Figuras 16-36 y 16-37).

Los folículos primordiales están contenidos en una delgada franja de corteza superficial, y su contenido es líquido, por lo que se observan como imágenes econegetivas uniloculares, de pared delgada bien delimitada, de contenido homogéneo. Su tamaño varía según el día del ciclo en que se realice el examen, pudiendo alcanzar un tamaño de 20 a 25 mm en el período preovulatorio. Su tamaño y progresión durante el ciclo menstrual se correlaciona con los cambios endometriales (Tabla 16-2).

**Figura 16-36.** Ovarios vía abdominal**Figura 16-37.** Ovario con folículo , vía transvaginal**Tabla 16-2.** Características y volumen de los ovarios durante el ciclo vital de la mujer

	Volumen	Características
Prepúber	Menor 1 cm <sup>3</sup>	Visualización de folículos menor a 9 mm de diámetro*
Pubertad	2,5 a 20 cm <sup>3</sup> según día del ciclo menstrual	Visualización de folículos. Desarrollo folicular según etapa del ciclo menstrual*
Adulta	6,0 a 10,0 cm <sup>3</sup>	Actividad y tamaño folicular, según etapa del ciclo menstrual*
Menopausia	7 cm <sup>3</sup>	Sin actividad folicular

\* La visualización de folículos puede observarse a toda edad, debido a la secreción de FSH.

## CICLO MENSTRUAL

### Examen ultrasonográfico de la cavidad endometrial

La cavidad uterina es un espacio virtual que se encuentra revestido por el endometrio. Este presenta características específicas durante el ciclo menstrual secundarias a la estimulación hormonal cíclica del ovario.

La ultrasonografía permite diferenciar las tres capas lineales propias de la cavidad uterina (dos interfaces miometrio-endometrio y la línea media, que corresponde a las paredes anterior y posterior de la cavidad virtual), y también los cambios en ecogenicidad y grosor que ocurren durante el ciclo menstrual (Figura 16-38).

**Figura 16-38.** Visualización de las tres capas de la cavidad endometrial

En general, es de fácil visualización, pero hay ocasiones en que existe mayor dificultad; por ejemplo, en las variaciones de posición del útero, cuando existe rotación del útero (cirugías previas, endometriosis), o cuando hay distorsiones en la ecogenicidad miometrial (adenomiosis o cáncer endometrial).

Su exploración se realiza en corte longitudinal, donde su visualización es en toda su extensión, desde el fondo uterino hasta el canal cervical.

### Evaluación endometrial cuantitativa

El grosor endometrial se mide en el plano sagital, incluyendo las dos capas en la porción de máximo grosor. Técnicamente se mide desde el exterior de una de las interfases miometrio-endometrio hasta el exterior de la otra interfase, en forma perpendicular a la línea media endometrial.

Si la cavidad se encuentra ocupada por una colección líquida laminar en pequeñas o grandes cantidades, se miden las monocapas por separado y se registra la sumatoria. En caso de endometrio heterogéneo con probable lesión focal, se mide la totalidad del endometrio, incluyendo la lesión, y luego se especifican las medidas de la misma por separado (Figura 16-39). Sin embargo, si la lesión focal (ejemplo, mioma submucoso) es nítidamente identificada, ella no debiera ser incluida en la medición del grosor endometrial.

**Figura 16-39.** Colección líquida intracavitaria



### Evaluación endometrial cualitativa

Consiste en la evaluación descriptiva del endometrio e incluye:

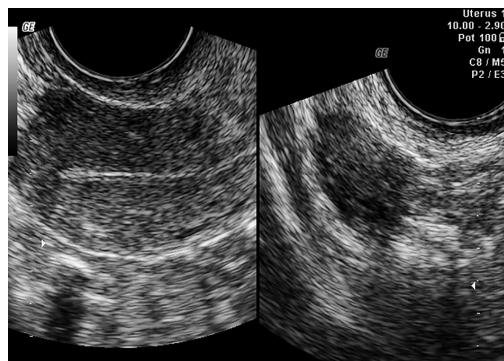
- Ecogenicidad: homogénea, heterogénea, con áreas econegativas (ejemplo, uso de tamoxifeno) o con áreas de mayor densidad (ejemplo, pólipos, coágulos, miomas).
- Evaluación interfaz miometrio-endometrio: pudiendo ser irregular (ejemplo, miomas que deforman o desplazan), interrumpida (ejemplo, mioma submucoso) o poco definida (ejemplo, adenomiosis, cáncer).
- Evaluación de la línea media: ondulada (ejemplo, desplazada por pólipos), irregular o no definida.
- La cavidad endometrial se puede encontrar ocupada por colección líquida, que puede corresponder a mucus o sangre (en caso de grandes cantidades, puede corresponder a hematometra). Se debe sumar la medida de cada monocapa por separado, y en caso de que las monocapas sean asimétricas, se debe medir el grosor mayor de cada una.

### Evaluación endometrial cualitativa y cuantitativa durante el ciclo menstrual

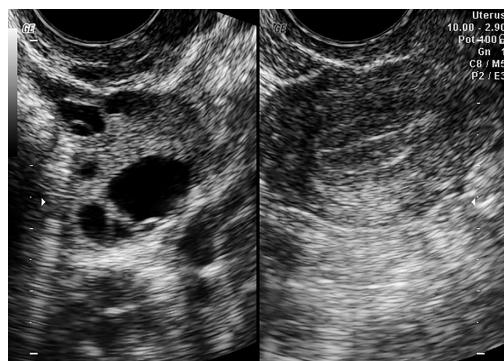
Se clasifica según características morfológicas del ciclo menstrual:

- **Endometrio tipo 0.** Lineal y refringente, mide entre 2 y 5 mm, pero por lo general no sobrepasa los 5 mm. Se observa en período menstrual y postmenstrual inmediato, en menopausia, en usuarias de anticonceptivos orales, en amenorrea de lactancia y otras amenorreas (en general) (Figura 16-40).
- **Endometrio tipo I.** Trilaminar, mide entre 2 a 16 mm. Se observan 3 líneas refringentes, nítidas y de similar grosor con un componente hipoecongénico entre ellas (glándulas) y corresponde a la fase estrogénica del ciclo (Figura 16-41).
- **Endometrio tipo II.** Trilaminar, mide entre 4 y 16 mm, siendo las interfases miometrio-endometrio notoriamente de mayor grosor, manteniendo un componente hipoecongénico

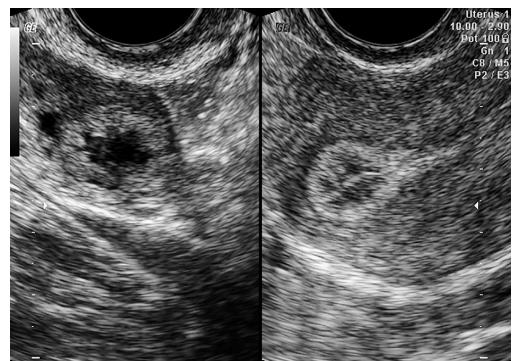
**Figura 16-40.** Endometrio lineal tipo 0, ovario en reposo



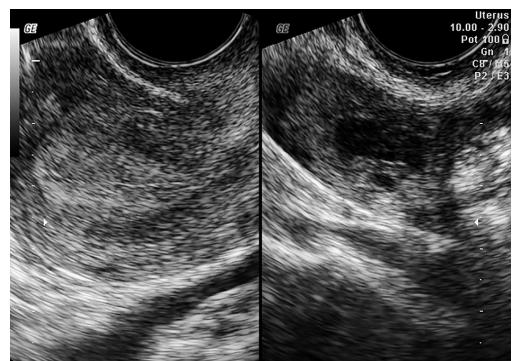
**Figura 16-41.** Endometrio trilaminar tipo 1, ovario con folículo dominante



**Figura 16-42.** Endometrio trilaminar tipo 2, ovario con cuerpo lúteo



**Figura 16-43.** Endometrio refringente , tipo 3, ovario con cuerpo lúteo



entre ellas, y corresponde a fase ovulatoria o postovulatoria inmediata (Figura 16-42).

- **Endometrio tipo III.** Pierde su estructura trilaminar. Es homogéneamente refringente en todo su espesor, mide entre 4 y 18 mm, corresponde a fase progestativa (Figura 16-43).

### Endometrio en perimenopausia y menopausia

**Perimenopausia y menopausia.** El endometrio debe ser lineal refringente, con grosor máximo de 5 mm sin uso de terapia hormonal de reemplazo,

y hasta 7 mm con uso de terapia de reemplazo. Es frecuente visualizar colecciones líquidas intracavitarias, las que no tienen relación con la patología endometrial.

## CONTROL DE MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS

### Dispositivos intrauterinos

La visualización de un dispositivo intrauterino (DIU) en la cavidad uterina es fácil. En un corte longitudinal del útero, el vástago principal o longitudinal del dispositivo intrauterino se

**Figura 16-44.** Distancia DIU entre fondo de la cavidad y fondo uterino



**Figura 16-45.** DIU descendido



**Figura 16-46.** Desviación DIU, extremo distal hacia el OCI



visualiza como una estructura muy refringente o ecogénica; con sombra acústica, lineal en caso de la T de cobre; con curvas en caso del Lippes; y, en el caso del dispositivo intrauterino medicado (Mirena), se observa una sombra acústica a lo largo de toda su extensión y se visualizan puntos refringentes en los extremos.

Se debe verificar que el dispositivo intrauterino se visualice en el centro de la cavidad, paralelo a ella, y su extremo distal debe localizarse hacia el fondo de la cavidad, y su extremo proximal sobre el orificio cervical interno (OCI). Se deben informar las complicaciones, tales como incrustación en miometrio o desviación del dispositivo intrauterino (extremo distal hacia el orificio cervical interno o pérdida de paralelismo en la cavidad). Es de ayuda complementar con reconstrucción 3D.

La distancia que debe haber entre el extremo distal del dispositivo intrauterino y el fondo uterino es de hasta 25 mm. En casos de úteros aumentados de volumen como adenomiosis o miomas, la distancia no debe exceder un tercio del grosor del útero, o debe ser inferior al espesor de la pared miometrial anterior. La distancia del dispositivo intrauterino hasta el fondo de la cavidad uterina es de 0 a 14 mm. Estas distancias se pueden utilizar en forma independiente.

En la actualidad se puede considerar que un dispositivo intrauterino está *in situ* solo visualizándolo dentro de la cavidad, sobre el orificio cervical interno, en especial en un dispositivo medicado.

Cuando no es posible visualizarlo por ecografía, es recomendable solicitar una radiografía de abdomen simple (Figuras 16-29 y 16-44 a 16-46).

## PATOLOGÍA UTERINA

### Mioma uterino o leiomioma y adenomiosis

Es la patología más frecuente del tracto genital femenino (30% de las mujeres mayores de 35 años). El mioma o leiomioma está constituido por células de músculo liso que están dispuestas en haces

o manojos, lo que provoca que su ecogenicidad sea similar a la del útero, y se aprecian imágenes nodulares únicas o múltiples, con presencia de vascularización que rodea el nódulo. El miometrio circundante se encuentra comprimido y forma una pseudocápsula. Es difícil su evaluación cuando existen múltiples miomas y de gran tamaño. En este último caso es recomendable complementar la evaluación con un examen vía abdominal.

#### Clasificación:

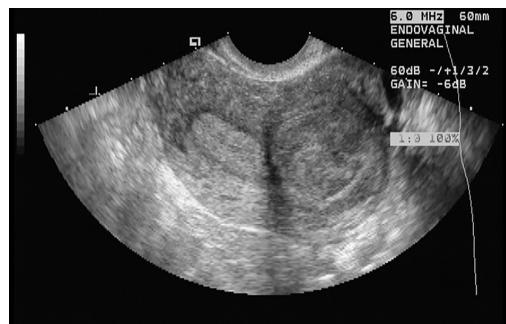
1. **Según su ubicación:** corporales, cervicales, ístmicos, intraligamentosos o del ligamento redondo.
2. **Según su relación con la pared uterina:** intramurales (en el espesor del miometrio, puede abarcar de modo simultáneo miometrio y serosa), subserosos (protruyen más de 50% hacia la superficie serosa), submucosos (Tipo 0: 100% intracavitario; Tipo I: < 50% intramiometrial; Tipo II: > 50% intramiometrial), pediculados (unido a pared uterina por pedículo vascular de longitud y diámetro variable), satélites (independiente de la pared uterina, vascularizado por estructura vecina, por lo general epiplón) (Figuras 16-18, 16-19, 16-47 y 16-48).

#### Descripción.

Debe incluir:

1. **Características:** cambios degenerativos, como por ejemplo, áreas hemorrágicas, contenido líquido y viscoso hialino, presencia de calcificaciones.
2. **Tamaño:** varía desde milímetros a varios centímetros, pudiendo comprometer los tejidos vecinos.
3. **Ubicación, relación con la pared:** en los intramurales debe medirse la distancia de la pared del nódulo a la serosa y su relación con el endometrio; si esta solo en contacto, lo desplaza o lo invade. En los submucosos se debe precisar el porcentaje de inclusión dentro de la cavidad; si es necesario, complementar con histerosonografía o reconstrucción 3D (Figuras 16-20 y 16-26).

**Figura 16-47. Mioma intramural**



**Figura 16-48. Mioma subseroso**



#### Adenomiosis

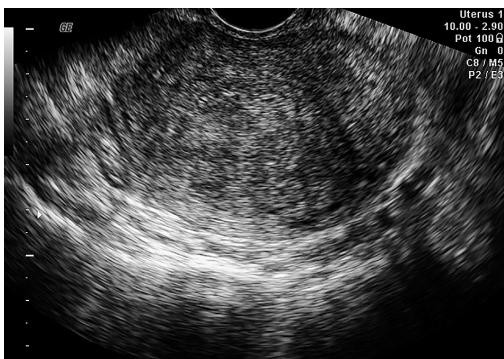
Es la presencia de tejido endometrial (estromas y glándulas) en el espesor del miometrio. En la ultrasonografía, es característico observar el cuerpo uterino globuloso, heterogeneidad miometrial, con pérdida de unión entre el miometrio y endometrio. Puede existir asimetría en relación al grosor entre la pared miometrial anterior y posterior, y la heterogeneidad puede presentarse en un área focal nodular poco definida (adenomioma), semejando la imagen ecográfica de un mioma. Pueden observarse áreas econegativas en su espesor. Su diagnóstico por ultrasonografía es difícil. Con frecuencia se observa en conjunto con la presencia de miomas. Debe recordarse que el diagnóstico de adenomiosis se plantea en

términos clínicos y el diagnóstico definitivo es a través del estudio histológico del útero (Figuras 16-49 y 16-50).

**Figura 16-49.** Adenomiosis. Corte longitudinal



**Figura 16-50.** Adenomiosis. Corte transverso



### Leiomiosarcoma

Los sarcomas son de baja frecuencia (menos del 1% de las neoplasias ginecológicas), y el leiomiosarcoma es el más común (30% de los sarcomas). Se presenta como tumor único e intramural en 60% de los casos, sus bordes se observan mal definidos, con presencia de áreas de necrosis y hemorragias.

## ANOMALÍAS DEL DESARROLLO UTERINO

Durante el desarrollo embrionario existen dos conductos, mesonéfrico (Wolff) y paramesonéfrico (Müller). Si existe ausencia de hormona inhibitoria mülleriana desde la gónada masculina, el conducto mesonéfrico regresa y el paramesonéfrico se desarrolla. Se estima que la prevalencia de las anomalías müllerianas en la población general es de 7%. Esta cifra asciende hasta 17% en pacientes con antecedente de pérdidas reproductivas recurrentes.

Existen tres etapas de desarrollo. La primera incluye el desarrollo de las trompas, cuerpos uterinos (derecho e izquierdo), cérvix y dos tercios superiores de la vagina. La segunda etapa es de fusión y la tercera supone la reabsorción de los segmentos fusionados, terminando en una única cavidad uterina, un único cérvix y canal vaginal. Las malformaciones uterinas ocurren debido al desarrollo anormal del útero, cérvix y vagina. Corresponden a un grupo heterogéneo de anomalías congénitas y pueden resultar de anomalías de subdesarrollo (Clase I y II), anomalías de no fusión (Clase III y IV), y anomalías por falta de reabsorción (Clase V y VI).

### Clasificación de malformaciones uterinas según la Sociedad Americana de Fertilidad

- I     **Agenesia/Hipoplasia:** ocurre producto de una detención del desarrollo durante la primera etapa de desarrollo embrionario. Este resulta en agenesia o hipoplasia de útero, cérvix o vagina. Subtipos: (a) vaginal; (b) cervical; (c) fúndico; (d) tubal; y (e) combinada (por ejemplo, síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser).
- II    **Unicorne:** cuando la detención del desarrollo es unilateral resulta en un útero unicorn, con o sin cuerno rudimentario. Subtipos: (a) comunicante; (b) no comunicante; (c) sin cavidad; y (d) sin cuerno.

- III Didelfo o útero doble:** es una malformación poco habitual en que el útero posee dos cavidades internas.
- IV Bicorne:** se visualizan dos cuerpos uterinos, y dependiendo de la depresión del fondo uterino se clasifican en los subtipos (a) completo; y (b) parcial.
- V Septado o septo:** se visualiza un tabique en el fondo uterino, y dependiendo de la profundidad del tabique puede ser un útero septado completo (a) o parcial (b).
- VI Arcuato o arqueado:** se observa una convexidad en el fondo uterino, que insinúa la formación de dos cavidades.
- VII DES Relacionado con drogas (dietilestilbestrol)**

Es posible realizar el diagnóstico de las malformaciones uterinas por vía vaginal o abdominal. La ecografía 3D ha sido un complemento para el estudio del fondo uterino y especificar el tipo de anomalía. Existe un alto grado de concordancia diagnóstica (95%) entre la ecografía 3D y la resonancia nuclear magnética pélvica (examen que se ha considerado el estándar tradicional para su diagnóstico). En ambas técnicas, la visualización de la relación entre la cavidad y el fondo uterino es igual de buena. La ecografía 3D también es útil en el estudio del cuello uterino (Figuras 16-12, 16-23, 16-51 a 16-53).

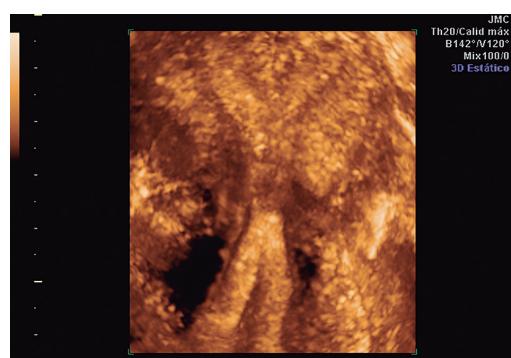
## PATOLOGÍA ENDOMETRIAL

**Pólipo endometrial.** Puede presentarse como único o múltiples, pediculado o sésil, y su tamaño es variable. En el examen ultrasonográfico de rutina, en general se visualiza como una imagen ecogénica homogénea o zona de mayor densidad en el espesor del endometrio, o área focal de engrosamiento endometrial, siendo posible distinguir a veces con Doppler color la presencia de un vaso único nutricio. Puede visualizarse asimismo como una imagen ecogénica, con áreas econegativas en su espesor. En presencia de una colección

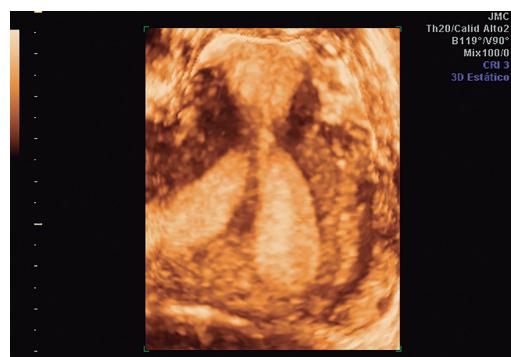
**Figura 16-51. Imagen 3D: útero bicornio completo**



**Figura 16-52. Imagen 3D: útero septado completo con 2 cuellos**



**Figura 16-53. Imagen 3D: útero septado parcial**



líquida intracavitaria o endometrio trilaminar (en fase folicular, endometrio tipo I o II inicial), es posible verlo como una formación sólida focal, en que se distinguen las paredes de la cavidad de manera nítida y bien delimitadas; ejemplos complementarios: histerosonografía y ecografía 3D (Figuras 16-13 a 16-17, 16-27, 16-28 y 16-54).

**Figura 16-54.** Vascularización de pólipos



**Hiperplasia endometrial.** Corresponde a una patología con afectación difusa endometrial. El diagnóstico es histopatológico, por lo que la ecografía cumple un rol descriptivo y no diagnóstico. Se caracteriza por un aumento en el grosor del endometrio, manteniendo nítida la interfaz miometrio-endometrio. La ecogenicidad es variable, por lo general es homogéneo, en otras ocasiones hipo o hiperecogénico. A veces presenta imagen econegativas en su espesor (hiperplasia glandular quística), característica en pacientes que reciben tratamiento con tamoxifeno (Figuras 16-55 y 16-56).

**Cáncer de endometrio.** La ecografía transvaginal es una herramienta clave para el manejo de la metrorragia postmenopáusica. Permite determinar si la paciente tiene alto o bajo riesgo de presentar cáncer de endometrio y definir, por lo tanto, las que requerirán de estudio dirigido endometrial (Figuras 16-57 y 16-58).

**Figura 16-55.** Endometrio en usuaria de tamoxifeno



**Figura 16-56.** Hiperplasia endometrial



**Figura 16-57.** Pared endometrial mal definida, heterogénea. Patología maligna



**Figura 16-58.** Patología maligna

La correcta interpretación del grosor endometrial en la evaluación ultrasonográfica depende de una serie de factores: edad de la paciente, día del ciclo menstrual, índice de masa corporal (IMC), uso de terapia de reemplazo hormonal (TRH) y otros.

En pacientes postmenopáusicas sintomáticas, se ha definido como punto de corte un grosor endometrial  $\leq 4$  mm para asignar un bajo riesgo de cáncer endometrial. Un grosor endometrial  $\geq 5$  mm determina un alto riesgo y por lo tanto son pacientes que deben ir a estudio histológico.

En la evaluación ecográfica se puede observar un aumento del grosor endometrial, vascularización al Doppler en distintas formas (a excepción de la presencia de un vaso único que orienta mayormente a patología focal como pólipos endometriales), pérdida de la interfase endometrio-miometrio (hallazgo sugerente de invasión miometrial), y a veces incluso un tumor evidente.

## PATOLOGÍA DE LOS OVARIOS

La ecografía transvaginal (TV) es la técnica imagenológica de elección para el estudio de un tumor anexial.

La información básica que toda ecografía debiera otorgar dentro de la caracterización de un tumor anexial incluye lo siguiente:

- Tamaño y consistencia (quístico, sólido o mixto)
- Superficie regular o irregular
- Unilateral o bilateral
- Presencia o ausencia de septos/tabiques y grosor
- Imágenes papilares
- Líquido libre en la pelvis
- Presencia de vascularización al Doppler color
- Otros

Existen en la actualidad dos propuestas para la discriminación requerida:

**Gynaecological Imaging Reporting and Data System (GIRADS).** Se basa en la caracterización subjetiva del tumor, asignando un probable diagnóstico y riesgo de malignidad. Los tipos a definir son:

- GIRADS 0: examen no concluyente o probable patología no ginecológica
- GIRADS 1: examen normal (0% riesgo malignidad)
- GIRADS 2: muy probablemente benigno (riesgo < 1%)
  - Ejemplo: quiste folicular, cuerpo lúteo quístico
- GIRADS 3: probablemente benigno (riesgo entre 1-4%)
  - Ejemplo: endometrioma, teratoma ovárico, hidrosalpinx
- GIRADS 4: probablemente maligno (riesgo 5-20%), incluye cualquier característica que no califique dentro de los grupos 1-3 y con uno o dos hallazgos de malignidad\*.
- GIRADS 5: muy probablemente maligno (> 20%), son tumores anexiales que presentan tres o más hallazgos sugerentes de malignidad\*.

[\* Hallazgos sugerentes de malignidad: proyecciones gruesas papilares, septos gruesos, áreas sólidas o ascitis, vascularización dentro de las áreas sólidas, proyecciones papilares o área central de tumor sólido].

### ***International Ovarian Tumor Analysis (IOTA).***

Basa su propuesta en la caracterización del tumor. Se describe su forma (liso o irregular), característica dominante del contenido (quístico, sólido), presencia de tabiques (completos o incompletos), componentes sólidos o papilas (medir base y alto), si es uni o multilocular (presencia de a lo menos un tabique), número de lóculos, tamaño menor 10 cm y presencia de vascularización (score varía desde ausencia de flujo a flujo abundante) en el tumor como un todo.

Un estudio prospectivo del mismo grupo IOTA intentó validar las características ecográficas para clasificar de manera simple los tumores en benignos o malignos, con el objetivo de mejorar el manejo de los tumores anexiales. Estas características o reglas incluyen cinco elementos ultrasonográficos: forma, tamaño, consistencia, vascularización tumoral (Doppler), para predecir la probabilidad de un tumor maligno (regla M) o benigno (regla B).

#### **Reglas M**

1. Tumor sólido irregular
2. Ascitis
3. A lo menos cuatro formaciones papilares
4. Tumor irregular, multilocular, con diámetro mayor de 10 cm
5. Abundante vascularización intratumoral

#### **Reglas B**

1. Quiste unilocular
2. Presencia de componente sólido menor 7 mm en diámetro mayor
3. Presencia de sombra acústica
4. Tumor multilocular quístico homogéneo menor de 10 cm
5. Ausencia de flujo vascular al Doppler color

El tumor se clasifica como maligno si existe  $\geq$  a 1 patrón M y ningún patrón B. Si existe  $\geq$  a 1 patrón B en ausencia de algún patrón M se considera benigno. Y si existe patrón M y B, o no existe ningún patrón M o B, se considera inclasificable. El estudio prospectivo del grupo demostró la utilidad de estas reglas, con la certeza

de poder caracterizar de modo correcto a lo menos 75% de los tumores anexiales, permitiendo discriminar entre un tumor benigno y maligno.

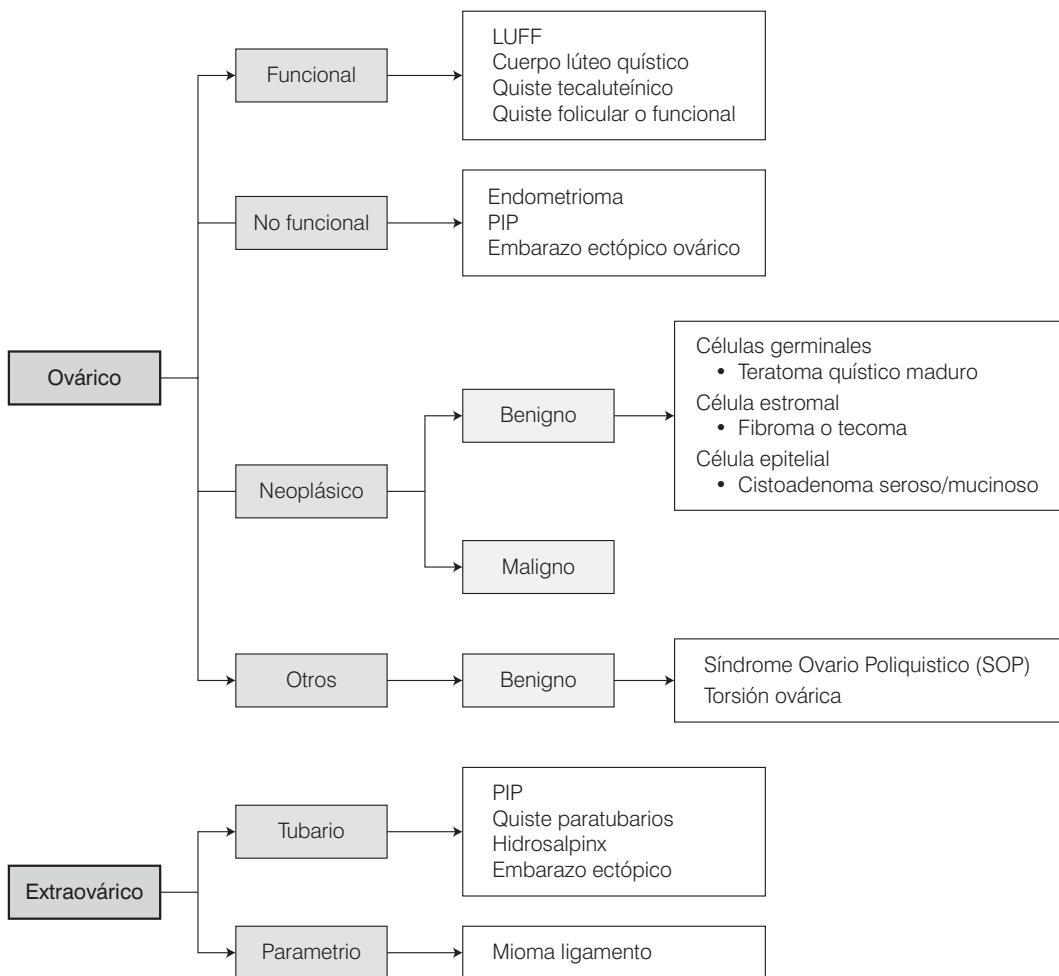
Un estudio multicéntrico prospectivo reciente publicó un modelo capaz de discriminar entre cinco tipos de tumor anexial: benigno, *borderline*, cáncer etapa I, cáncer etapa II-IV y cáncer secundario metastásico. Este modelo, The Assessment of Different Neoplasias in the Adnexa (ADNEX), discrimina entre tumores benignos y cada uno de los otros cuatro tipos de tumor maligno. El modelo utiliza tres predictores clínicos: edad, Ca 125, tipo de centro, y seis predictores ecográficos: diámetro máximo de la lesión, proporción de tejido sólido, más de 10 lóculos, número de proyecciones papilares, sombra acústica y ascitis. Los predictores con mejor poder discriminativo fueron el nivel de Ca-125 y la proporción de tejido sólido.

## **TUMORES OVÁRICOS**

Clasificación tumores anexiales (Figura 16-59).

### **Funcional**

- **Folículo no roto luteinizado (LUF):** corresponde a un síndrome secundario a la no rotura del folículo ovulatorio. Se observa en pacientes en seguimiento folicular dentro de su estudio o tratamiento por infertilidad, y se caracteriza por ser una lesión quística unilocular, en cuya pared puede observarse un anillo ecogénico, su contenido es econegativo, con ecos tenues difusos y tabiques finos, su tamaño es variable, pudiendo alcanzar dimensiones de hasta 8 cm.
- **Cuerpo líuteo quístico:** hallazgo habitual en mujeres en edad fértil, típicamente en la fase secretora del ciclo menstrual. Son lesiones quísticas econegativas o hipoecongénicas, unilateral, por lo general unilocular de paredes gruesas y bien delimitadas. A veces presentan vascularización periférica en forma de anillo de fuego. Por lo común su contenido es econegativo, pero puede

**Figura 16-59.** Clasificación de tumores anexiales

presentar áreas de hemorragia que la hacen ver con contenido heterogéneo y a veces denso, típico en tela de araña. En casos de mayor hemorragia pueden observarse francamente coágulos en su interior. El Doppler de estos coágulos (que pueden asemejar porciones sólidas) carece de vascularización, y al moverlo con el transductor presentan movimiento, reafirmando la sospecha diagnóstica. En etapas avanzadas

se puede ver que el trabeculado se aglomera hacia un lado del quiste, correspondiente a la retracción del coágulo. Casi siempre se resuelven a las 6-12 semanas (Figuras 16-60 y 16-61).

- **Quiste tecaluteínico:** son los quistes ováricos fisiológicos menos frecuentes. Es comúnmente un tumor bilateral, con la presencia de múltiples imágenes eco-negativas, de contornos regulares, pared

lisa bien delimitada y contenido econegativo homogéneo. Se observa parénquima ovárico entre los lóbulos, lo que permite diferenciarlo de un quiste multilobulado. El Doppler color demuestra vascularización entre los quistes. El ovario puede alcanzar grandes tamaños. Es un hallazgo frecuente en embarazos molares (hasta 50%), debido a la estimulación de B-HGC.

- **Quiste folicular:** son por lo general uniloculares, de contenido anecogénico y pared delgada. Dado su contenido líquido, presentan refuerzo posterior. Rara vez superan los 8-10 cm y de manera habitual se resuelven de forma espontánea dentro de 6 semanas. No se observa vascularización interna.

## No funcional

- **Endometrioma:** los quistes endometrióticos o endometriomas pueden reemplazar parcial o totalmente el tejido ovárico normal. La ecografía es una herramienta muy sensible para el diagnóstico de endometriomas. Entre el 30% y 50% de los casos es bilateral y se presenta casi siempre como un tumor unilocular.

En la ultrasonografía se visualiza como un tumor de contorno bien definido, pared delgada y contenido hipoecogénico, denso, con múltiples ecos refringentes distribuidos de modo homogéneo en su espesor. Esta imagen característica del endometrioma es denominada como imagen de vidrio esmerilado. Puede presentar un leve refuerzo acústico posterior, lo que lo diferencia de un tumor sólido. El Doppler color no demuestra vascularización interna. Secundario a la enfermedad es el aspecto de los ovarios que tienden a ser poco móviles, de ubicación retrouterina, y en contacto directo uno con el otro, lo que se conoce como *kissing ovaries* (Figuras 16-62 a 16-64).

**Figura 16-60. Cuerpo lúteo**



**Figura 16-61. Cuerpo lúteo hemorrágico**



**Figura 16-62. Endometrioma**



**Figura 16-63.** Endometrioma**Figura 16-65.** ATO: compromiso trompas**Figura 16-64.** Kissing ovaries**Figura 16-66.** TU sólido quístico ATO

- **PIP:** **Complejo tubo-ovárico/Absceso tubo-ovárico:** en el proceso inflamatorio pélvico, se pueden ver afectados todos los órganos pélvicos. En el caso del complejo tubo-ovárico (CTO), existe un compromiso ovárico dentro del proceso infeccioso, pero en general es visible y separado de la trompa. En el absceso tubo-ovárico (ATO), el tejido ovárico puede ser difícil de distinguir y por lo común no se logra identificar. En la ecografía, se visualiza como un tumor anexial mixto, de contornos poco definidos, uni o multilocular, de contenido denso con refringencias en su espesor. Se pueden

visualizar tabiques gruesos (Figuras 16-65 y 16-66).

## Neoplásico

### Benigno:

Células germinales:

- **Teratoma quístico maduro o quiste dermoides:** está compuesto de derivados, bien diferenciados, de las tres capas germinales. Se presenta de preferencia en edad reproductiva, entre 10% y 15% de los casos son bilaterales y suelen ser quistes uniloculares. La mayoría mide entre 5 y 10 cm. El diagnóstico ecográfico suele ser fácil, pues tiene

varias características típicas. El Doppler color no demuestra vascularización. Son por lo general quísticos y uniloculares en la mayoría de los casos, con ecogenicidad mixta que representa los distintos componentes de grasa, hueso y líquido. Se visualiza una protuberancia sólida hiperecogénica, llamada cuerpo o polo de Rokitansky, que puede proyectar sombra acústica (compuesto de tejido adiposo, pelos, dientes y huesos). El polo de Rokitansky constituye una característica patognomónica del quiste dermoides (Figura 16-67).

Se puede visualizar también como una imagen de pared poco delimitada, de contenido econegetivo, y en su interior se observan múltiples imágenes lineales refringentes, que corresponden a una red de pelos. Esta imagen puede confundirse con asas intestinales (Figura 16-68).

Por su contenido quístico y seroso, es un tumor que tiende a "flotar", por lo que no es infrecuente que el ovario se ubique sobre el útero, lo que puede dificultar su diagnóstico.

#### Células estromales:

- **Fibromas o tecomas:** corresponden a tumores originados en el estroma del ovario, poco frecuentes. Son, sin embargo, la neoplasia sólida benigna más habitual del ovario. Cursan en su mayoría de forma asintomática, por lo que el diagnóstico generalmente constituye un hallazgo. Pueden alcanzar grandes dimensiones, mayores a 10 cm en algunas series. Se presentan por lo común en mujeres peri o postmenopáusicas, y son con predominancia unilaterales.

Se visualizan como una imagen sólida, redondeada u ovalada, de pared bien delimitada, y de contornos regulares. Pueden presentar áreas quísticas secundarias a hemorragia, edema o necrosis dentro del tejido estromal. La presencia de fibromas se puede asociar, entre 1% y 10% de los casos, con el síndrome de Meigs, en el cual coexiste el hallazgo de

**Figura 16-67. Teratoma. Polo de Rokitansky**



**Figura 16-68. Teratoma. Red de pelos**



tumor ovárico, ascitis o derrame pleural. El Doppler color demuestra vascularización periférica escasa y pocos vasos internos, sin características malignas (RI menor a 0,5).

#### Células epiteliales:

- **Cistoadenoma seroso:** es el tumor ovárico más común, independiente de la edad de la mujer. Son por lo habitual quistes uniloculares, de pared lisa bien delimitada, su contenido es econegetivo homogéneo y en ocasiones se pueden observar tabiques finos. En 15% pueden ser bilaterales y alcanzan tamaños entre los 5-8 cm. El Doppler color no demuestra vascularización (Figura 16-69).

**Figura 16-69.** Cistoadenoma seroso**Figura 16-70.** Cistoadenoma mucinoso

- **Cistoadenoma mucinoso:** son clásicamente tumores de gran tamaño, pared delgada y unilaterales. Se han descrito casos de hasta 50 cm. Por lo común son multiloculares de contorno regular. Su contenido es econegativo denso (de baja ecogenicidad), secundario al contenido de mucina entre los lóculos. En ocasiones se observan tabiques finos y ecos tenues organizados en la base del tumor. Se puede ver escasa vascularización en los tabiques, pero no es lo más habitual (Figura 16-70).

**Maligno.** El cáncer de ovario es el cáncer de origen ginecológico más activo. El factor más importante para la sobrevida es la etapa en la que se diagnostica. Aún no existe un método de tamizaje disponible para el diagnóstico precoz de esta enfermedad, razón por la cual se busca sospecharlo para derivarlo de manera oportuna a los centros oncológicos. Un diagnóstico acertado previo a la cirugía mejorará la derivación de las pacientes y aumentará la probabilidad de que reciban a tiempo el tratamiento correcto.

A continuación se describen las características ecográficas generales de dos tipos de tumores malignos.

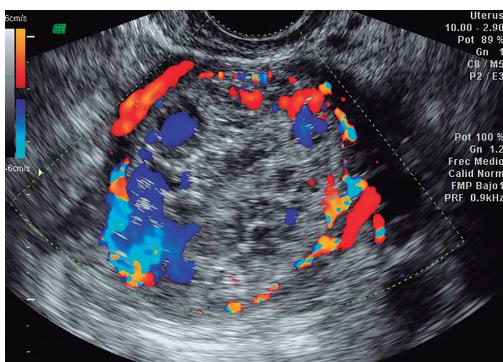
- **Cáncer epitelial.** En etapa primaria, este cáncer se asemeja bastante a la evaluación ultrasonográfica de un tumor *borderline*

o de bajo potencial maligno. En general, tienen proyecciones papilares y con menos frecuencia son puramente sólidos.

En etapas más avanzadas, estos tumores suelen ser multiloculares, con alta proporción de tejido sólido, por lo común coexiste el hallazgo de ascitis con una enfermedad que compromete el peritoneo, omento y otros órganos dentro del abdomen y la pelvis. Además, son tumores que presentan abundante vascularización.

- **Borderline o tumor de bajo potencial maligno:** la imagen típica de un tumor seroso de bajo potencial maligno corresponde a la de un quiste unilocular, con proyecciones papilares en su interior. Sin embargo, esta imagen puede también verse en cistoadenomas, cistoadenofibromas y tumores malignos invasores, por lo que existe riesgo de errar en el diagnóstico.

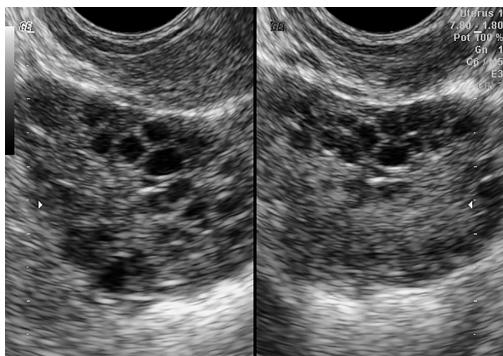
El uso de Doppler no siempre es de utilidad si se busca diferenciar un tumor de bajo potencial maligno de un tumor invasor. Lo que sí ha demostrado utilidad es la caracterización y tamaño de la proyección papilar y el ángulo que ella forma con la pared del tumor. Este último elemento aún no ha sido validado en estudios prospectivos (Figuras 16-71 a 16-73).

**Figura 16-71.** TU vascularización**Figura 16-72.** TU vascularización**Figura 16-73.** Papilas**Otros:**

- **Síndrome ovarios poliquísticos:** no corresponde a un tumor anexial, a pesar de que es un diagnóstico frecuente en hasta 30% de las mujeres sanas, por lo que consideramos importante su mención para su correcta interpretación. Este síndrome comprende un amplio espectro de anomalías necesarias para el diagnóstico, así que es importante tener presente que el hallazgo ecográfico no hace el diagnóstico. En la evaluación ecográfica se observa la presencia de múltiples imágenes foliculares, distribuidas por lo general en la periferia del ovario (en forma de rosario), aunque igual se pueden observar distribuidas en todo el parénquima ovárico. Los criterios ultrasonográficos para el diagnóstico de ovarios poliquísticos son: la presencia de 12 o más folículos de 2 a 9 mm o un volumen ovárico mayor de 10 cc, según los criterios de Rotterdam 2003 (Figura 16-74).

- **Torsión anexial e infarto ovárico:** la torsión anexial ocurre de modo secundario a la rotación del ovario sobre sí mismo, lo que obstruye el flujo sanguíneo y lleva a isquemia y necrosis, si no es tratado en forma adecuada y oportuna. Constituye una emergencia ginecológica.

La torsión puede afectar al ovario, la trompa o a ambos. Puede aquejar a mujeres de cualquier edad, siendo más común en edad fértil. Se encuentra asociado a patología ovárica tumoral en la mayoría de los casos (tumores funcionales o neoplásicos, dermoides, hiperestimulación ovárica, quistes hemorrágicos, etcétera). El aumento de peso secundario al tumor hace caer el ovario y lo hace rotar sobre su eje. Es raro que ocurra con tumores menores de 5 cm de diámetro, aunque también se ha visto que ocurra de manera espontánea. Estos casos son más habituales en la adolescencia.

**Figura 16-74.** Síndrome ovarios poliquísticos

El compromiso vascular en la torsión ovárica es secundario: linfático, venoso y finalmente arterial. La ausencia de alguno de estos flujos arteriales o venosos sugiere la posibilidad de torsión anexial, pero la presencia de ambos flujos no la descarta. Cuando la rotación del pedículo compromete la circulación linfática y venosa, se produce un edema y esto se refleja en un aumento del tamaño y volumen del ovario (diámetros mayores a 4 cm). El parénquima ovárico aparece hipoeucogénico, en especial la superficie, y los folículos se encuentran separados y dispuestos hacia la periferia.

El anexo comprometido se puede ubicar en la línea media o anterior al útero, se evidencia la presencia de algún tumor intraovárico quístico, sólido o complejo, con o sin líquido libre en la pelvis. Este último es por lo general un signo tardío secundario a hemorragia del tejido ovárico. Todos estos son signos indirectos que hacen sospechar una torsión ovárica y muestran los efectos sobre el ovario, pero no la torsión propiamente tal.

El único signo directo descrito de torsión anexial es el *whirpool sign* o “signo del remolino”, que se refiere a la apariencia ecográfica del sistema suspensorio del ovario (ligamento útero ovárico o infundíbulo

pélvico), torcido sobre su propio eje. Se ha descrito hasta 90% de sensibilidad para el diagnóstico de torsión cuando está presente. Otro signo descrito es el *coiling*, el que hace referencia al patrón de espiral que adquieren los vasos ováricos cuando existe rotación del pedículo. Los dos signos se observan como una imagen de remolino con un vaso arterial central rodeado de un vaso venoso, en vez de la disposición anatómica normal entre los vasos arteriales y venosos que debiera ser paralela.

## TUMORES EXTRAOVÁRICOS

### Tubario

**PIP:** **Salpingitis.** La trompa se puede visualizar con la pared engrosada > 5 mm (característico de salpingitis aguda), con aumento de su ecogenicidad, dilatación del lumen, con forma ovoidea, y contenido econegativo o denso en capas. La trompa se repliega sobre sí misma, observándose una forma tortuosa, con tabiques incompletos y en el corte transverso es posible ver el signo de “rueda dentada”.

**Quistes para ováricos.** Se forman en el mesosalpinx o ligamento ancho entre ovario y trompas. Se caracterizan por ser uniloculares, de pared bien delimitada, fina, de forma regular y de contenido econegativo homogéneo. Por lo general no sobrepasan los 5 cm. Se debe visualizar el ovario de modo claro y la imagen quística debe estar cerca, pero separada de él (Figura 16-75).

**Hidrosalpinx.** Normalmente la trompa no es visualizable en la ecografía. En el hidrosalpinx, la trompa se encuentra con contenido líquido producto de alguna obstrucción. Se visualiza como una imagen anexial alargada, de forma irregular, paredes lisas, bien delimitadas, de contenido econegativo homogéneo. Se pueden ver tabiques incompletos, los cuales corresponden a los pliegues de la trompa (Figuras 16-76 y 16-77).

**Figura 16-75.** Quiste paraovárico**Figura 16-76.** Hidrosalpinx**Figura 16-77.** Hidrosalpinx

**Embarazo ectópico.** La ecografía transvaginal es el método diagnóstico de elección en la evaluación de un embarazo ectópico. Dentro de las posibles imágenes que se pueden observar en la ecografía existen visualización de un embarazo extrauterino, saco gestacional extrauterino con saco vitelino o embrión, anillo tubario vacío y un tumor anexial complejo. (Este tema será discutido con mayor detalle en el capítulo de Embarazo ectópico).

## ENDOMETRIOSIS PROFUNDA

La ecografía debiera ser la primera herramienta diagnóstica dentro del estudio de imágenes frente a la sospecha clínica de endometriosis. Su utilidad diagnóstica ha sido demostrada de manera amplia para el estudio de endometriosis quística del ovario. Además, hace poco se ha validado su utilidad dentro del estudio y diagnóstico de endometriosis profunda con compromiso rectovaginal.

La gran ventaja de la ecografía transvaginal sobre otras técnicas imagenológicas es que es realizada en tiempo real, es poco invasiva, de fácil acceso y más económica que otras como la resonancia magnética. De hecho, la ecografía transvaginal con preparación de colon ha demostrado ser superior a la resonancia magnética en la evaluación de endometriosis profunda con compromiso rectovaginal, pues permite la evaluación del rectosigmoides en casi toda su extensión, evitando la posibilidad de error u omisión por presencia de artefactos o contenido intestinal.

La ecografía de endometriosis profunda evalúa de forma sistemática el compartimiento anterior (CA) y posterior (CP) de la pelvis. Al inicio se evalúan y describen, como en cualquier ecografía, el útero y los ovarios. Con posterioridad se evalúa dirigidamente la vejiga, el pliegue vesicouterino, el fondo del saco de Douglas, el espacio retrocervical, el tabique rectovaginal, el fornix vaginal posterior y el rectosigmoides desde el margen anal (MA) hasta lo más distal

**Figura 16-78.** Colon normal**Figura 16-79.** Tabique rectovaginal libre**Figura 16-80.** Corte transverso colon RS. Lesión irregular, hipodensa que compromete serosa RS

que se pueda del colon sigmoideas (Figuras 16-78 a 16-80). Si se observan lesiones intestinales, la descripción debe incluir: capas de intestino afectadas, distancia de la lesión al margen anal, estimación del porcentaje de circunferencia intestinal afectada, tamaño y número de lesiones identificadas. Con esta ecografía asimismo se debe informar la presencia, si la hay, de signos que de modo indirecto permitan sospechar obliteración del fondo de saco de Douglas y presencia de adherencias entre útero, ovarios e intestino. Esto se puede estimar mediante la técnica de *sliding*, definiéndose *sliding* negativo como el no deslizamiento entre estructuras (sugerente de que hay adherencias entre ellos), y *sliding* positivo como el deslizamiento libre entre uno y otro, sugiriendo ausencia de adherencias.

La identificación de implantes endometrióticos profundos mediante ecografía es difícil, pero útil. En manos de ecografistas entrenados, la ecografía transvaginal con preparación de colon es una herramienta de evaluación preoperatoria útil para estimar qué capas intestinales están afectadas por endometriosis profunda y a qué distancia se encuentran del margen anal. Estos datos serán de gran utilidad para el cirujano al preparar la aproximación quirúrgica.

### Lecturas recomendadas

Amor F, Alcazar JL, Vaccaro H, Leon M, Iturra A. GI-RADS reporting system for ultrasound evaluation of adnexal masses in clinical practice: a prospective multicenter study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011; 38: 450-455.

Asavoaie C, Fuzesan O, Cosarca M. Ovarian and uterine ultrasonography in pediatric patients. Pictorial essay. Med. Ultrason. 2014; 16(2): 160-170.

Bermejo C, Martinez P, Cantero R, Diaz D, Pere J et al. Three dimensional Ultrasound in the diagnosis of Müllerian duct anomalies and concordance with magnetic resonance. Ultrasound Obst Gynecol. 2010; 35: 593-601.

- Cuello M, Pomés C. Atlas ginecológico. Santiago: Pontificia Universidad Católica de Chile; 2006.
- Cuello M, Merino P, Etchegaray A, Ortega JP, Pomés C et al. Distribución de la patología anexial en mujer chilena: experiencia de la Universidad Católica de Chile. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2004; 69 (6): 429-440.
- Gard L, Dubois J, Grignon A, Filiatrault D, Van Vliet G. US of the Pediatric Female Pelvis: A Clinical Perspective. *Education Exhibit*. 2001; 21 (4): 1393-1407.
- Gormaz G, Prado S, Duque G, Gormaz C, Tsunekawa H et al. Caracterización ultrasonográfica del endometrio durante el ciclo menstrual ovulatorio espontáneo. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 1992; 57 (4): 257-262.
- Guzmán E. Selección de temas en gineco obstetricia. Sección II. Ginecología. Santiago: Ediciones Publimpacto; 2008.
- Hudelist G, English J, Thomas E, Tinelli A, Singer F. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 37: 257-263.
- Kaijser J, Bourne T, Valentins L, Sayaneshi A et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 41: 9-20.
- Kurjak A, Chervenak F. Ecografía en Obstetricia y Ginecología. 2a ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2009.
- Leone FPG et al. Terms and definition and measurements to describe the sonographic of the endometrium and intrauterine lesion: a consensus opinion from the international endometrial tumor analysis (IETA) group. *Ultrasound Obst Gynecol*. 2010; 35: 103-112.
- Marchant R, Pedraza S, Astudillo D. Utilidad de la ultrasonografía en el diagnóstico de la torsión ovárica (TA): Revisión. *Revista Chilena de Ultrasonografía*. 2011; 14: 14-17.
- Nagamani P, Graham D, Levien D. Imaging of intrauterine contraceptive devices. *J Ultrasound Med*. 2007; 26: 1389-1401.
- Nunes N, Ambler G, Foo X, Naftalin J, Widschwendter M, Jurkovic D. Uso de las reglas simples de IOTA para el diagnóstico de cáncer ovárico: un meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2014; 44 (5): 503-514.
- Paltiel H, Phelps A. US of the Pediatric Female Pelvis. *Review for Residents*. *Radiology*. 2014; 270 (3): 644-657.
- Pérez Sanchez A. Ginecología. Cuarta ed. 2014. Editorial Mediterráneo.
- Raby T, Sierra P, Tsunekawa H, Craig JM, Carvajal J, Cuello M. Capacidad diagnóstica de la ecografía para detectar cáncer de endometrio en mujeres posmenopáusicas sintomáticas y asintomáticas: experiencia de la Universidad Católica de Chile. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2014; 79(3): 166-172.
- Robbins JB, Broadwell C, Chow LC, Parry JP, Sadowski EA. Mullerian Duct Anomalies: Embryological Development, Classification, and MRI Assessment. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2015; 41: 1-12.
- Sayasneh A, Ekechi C, Ferrara L, Kaijser CS, Sur S et al. The characteristic ultrasound features of specific types of ovarian pathology (Review). *International Journal Of Oncology*. 2015; 46: 445-458.
- Timmerman D, Valentín L, Bourne H, Collins W, Verrelts H, Vergote I. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obst Gynecol*. 2000; 16: 500-505.
- Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 31: 681-690.
- Trillo C, Navarro J, Luque M, Seoane J. Guía práctica de planificación familiar en atención primaria. Segunda ed. 2008. Editorial Samfyc.
- Van Calster B, Van Hoorde K, Valentín L, Testa AC, Fischerova D et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ*. 2014; 349: 1-14.

## Capítulo 17

# ROL DE LAS IMÁGENES RADIOLÓGICAS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA PATOLOGÍA GINECOLÓGICA

ÁLVARO HUETE G., JOSÉ CRAIG V., CATALINA VIAL A. Y MAURICIO CUELLO F.

## INTRODUCCIÓN

Ante la sospecha de una patología ginecológica, para acotar el diagnóstico diferencial, el ginecólogo debe apoyarse en un método de diagnóstico por imágenes. Dentro de los motivos de consulta más frecuentes en ginecología se encuentran: dolor pélvico, alteraciones del ritmo menstrual o flujo genital anormal y la pesquisa de un tumor pélvico. Estos son, por lo general, manifestación de un compromiso del sistema reproductor femenino. En el correcto planteamiento de un diagnóstico diferencial se debe considerar, en primer lugar, la edad y la actividad sexual de la paciente. Esta información, sumada a la prevalencia de las distintas etiologías, permite esgrimir una adecuada sospecha diagnóstica. Así, por ejemplo, la probabilidad de que una mujer premenárquica o postmenopáusica que consulta por dolor pélvico y atraso menstrual tenga un embarazo ectópico es cercana a cero, dado la baja prevalencia que tal condición tiene en dichos grupos etarios, probabilidad que debiera excluirse del diagnóstico diferencial si no ha habido actividad sexual.

Elementos adicionales que nos orientan y permiten afinar nuestra sospecha diagnóstica se obtienen de una buena anamnesis y un adecuado examen físico general y ginecológico, para así apoyar con mayor o menor grado de certeza un posible diagnóstico.

Tomando en conjunto la prevalencia de la patología, junto con los factores de riesgo de la paciente, sumado a los signos, síntomas y hallazgos positivos al examen clínico, es posible definir la probabilidad clínica de que dicha patología esté presente, siendo esta la probabilidad pretest. Si esta probabilidad es lo suficientemente baja, se puede descartar con alta confianza una etiología específica. Una vez descartada esa hipótesis diagnóstica, es necesario plantear nuevas etiologías que expliquen el cuadro clínico antes de iniciar cualquier tratamiento. Por otro lado, si la probabilidad pretest es alta y permite sustentar la causa del cuadro clínico, se puede dar paso a un tratamiento adecuado.

En las ocasiones donde la probabilidad pretest es intermedia, sobre todo ante la posibilidad de etiologías diversas con manejo variable, será necesario considerar el uso de exámenes complementarios que permitan acotar dicha probabilidad y definir una terapia específica. En este contexto, los exámenes de imágenes apoyan al proceso diagnóstico ginecológico y optimizan el valor de la eventualidad de dicha patología, esto es la probabilidad postest. Es ideal que con una adecuada selección de estudios imagenológicos, algunas etiologías específicas podrán confirmarse o descartarse con certeza.

Al seleccionar una técnica imagenológica, el especialista debe considerar no solo las ventajas diagnósticas que el método ofrece, sino también su disponibilidad, los riesgos de la técnica, sus costos asociados y su rendimiento (sensibilidad y especificidad) de acuerdo a las hipótesis diagnósticas que se manejen.

La técnica más utilizada en ginecología es la ecografía transvaginal (EcoTV). Esta es una técnica segura, de fácil acceso, bajo costo, y que en los equipos más nuevos tiene excelente resolución espacial y temporal. Su uso ha facilitado el diagnóstico diferencial de la patología anexial y endometrial, en muchas ocasiones sin requerir de otras imágenes, llegando a índices de certeza diagnóstica mayores al 90% en algunas condiciones. No obstante, existe gran dispersión en la capacidad diagnóstica de la ecografía transvaginal al evaluar determinadas patologías. En dicho escenario, surge la necesidad de complementarla con otro método de imagen. De estos, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) tienen un rol en el diagnóstico y pueden complementar o constituir una mejor alternativa a la ecografía transvaginal.

En este capítulo se revisan las indicaciones de los estudios de imágenes en el proceso diagnóstico en ginecología general. Se incluye un análisis del rol que tienen tres de las técnicas de imágenes actualmente disponibles en la actualidad:

1. ecografía transvaginal, con o sin Doppler-color;
2. tomografía computarizada; y
3. resonancia magnética.

El análisis se centra en la utilidad clínica que cada una de estas técnicas tiene en el enfrentamiento de tres problemas frecuentes en ginecología:

1. la urgencia ginecológica asociada a algia pelviana aguda;
2. la patología uterina; y
3. el tumor anexial.

## PROCESO DIAGNÓSTICO EN GINECOLOGÍA GENERAL

Una vez que se ha restringido la hipótesis diagnóstica, basado en la evaluación clínica y se ha concluido que la probabilidad pretest para dicho diagnóstico es intermedia, entonces se justifica el recurrir al uso de métodos de imágenes de apoyo para clarificar posibles etiologías.

Al momento de seleccionar un método de imagen, es importante que el ginecólogo conozca y considere para su decisión cuatro puntos:

- 1. Certeza diagnóstica:** esto es, el conjunto de índices de capacidad diagnóstica que un examen tiene para una patología particular: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, cociente de probabilidades positivo (*likelihood ratio*, LR+) y negativo (LR-).
- 2. Disponibilidad del método:** se refiere a la existencia física del equipo y disponibilidad horaria para realizar el examen.
- 3. Costo:** considera el valor unitario de la prestación.
- 4. Resultado:** implica el lapso de tiempo para la disponibilidad de un informe especializado.

Como no existen restricciones de los tres últimos aspectos, lo que debiera comandar la elección es la capacidad diagnóstica del método.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN GINECOLOGÍA GENERAL

Existen diversas técnicas de diagnóstico que se utilizan en ginecología. En esta revisión analizaremos las más relevantes y cuyos resultados están validados por la práctica clínica y la evidencia disponible (Tabla 17-1).

Para la mayoría de los casos asociados a los tres problemas clínicos antes mencionados, la primera elección del ginecólogo ha sido de manera histórica la ecografía transvaginal. Ello basado en la mayor disponibilidad y distribución de este recurso, tanto en centros de baja como alta complejidad,

**Tabla 17-1.** Técnicas de diagnóstico por imágenes de uso habitual en ginecología

No ionizante		
US	Fácil acceso	Operador dependiente
	Rápida	Campo visual restringido
	Bajo costo	Menor resolución de contraste y espacial
	Inocua	Mayores artefactos (aire, tejido adiposo)
	Prontitud del informe	
RM	Excelente resolución de contraste	Disponibilidad limitada
	Mayor campo visual	Mayor tiempo de adquisición
	Campo visual amplio	Alto costo
	Adquisiciones volumétricas en varios planos	Contraindicaciones (marcapasos, claustrofobia, prótesis)
	Reproducible	Menor resolución temporal
	Inocua*	Reacción adversa al gadolinio en pacientes con insuficiencia renal: fibrosis nefrogénica sistémica (NFS) Gadolino contraindicado en embarazo
Ionizante		
TC	Excelente resolución espacial	Radiación ionizante
	Buena resolución de contraste	Reacciones adversas al medio de contraste iodoado
	Reproducible	Costo intermedio
	Rápida	Disponibilidad intermedia
	Permite reconstrucción multiplanar	Uso muy limitado en embarazo

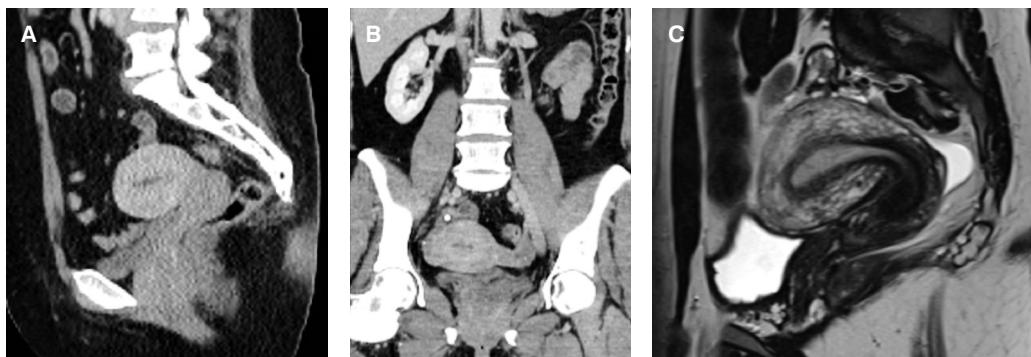
US: ultrasonido; RM: resonancia magnética; CT: tomografía computarizada.

\* La RM se considera inocua, ya que bien indicada no presenta mayores riesgos. Sin embargo, el uso de gadolinio en pacientes con insuficiencia renal crónica, se asocia a efectos adversos (NFS).

por no requerir mayor preparación previa, una baja tasa de riesgos, menor costo comparativo y la familiaridad que el ginecólogo tiene con la ejecución e interpretación de las imágenes que esta metodología entrega.

Por lo general, en ginecología y obstetricia se considera que las técnicas de imagen más sofisticadas, como la tomografía computarizada

y la resonancia magnética, están reservadas a los casos más complejos en que queden dudas tras la ecografía convencional, ya que son métodos de extraordinaria capacidad de resolución por contraste con buena resolución espacial (Figura 17-1). Sin embargo, sus índices diagnósticos son similares al ultrasonido en muchas de las patologías benignas de dolor pélvico agudo. Por tanto, no

**Figura 17-1.** Imágenes complementarias en el estudio de pelvis femenina

Se presentan dos ejemplos de pelvis femenina adquiridos en cortes sagitales y cornales de tomografía computarizada (A) y corte sagital de resonancia magnética (B).

siempre su uso conllevará a mejorar la información otorgada por este. Esta situación convierte a estas técnicas en alternativas superiores solo en casos muy particulares.

Por otro lado, al momento de solicitar estas imágenes complementarias, se deben considerar sus desventajas prácticas. En algunos lugares, tanto la tomografía computarizada como en especial la resonancia magnética tienen poca disponibilidad, mayor costo y resultados diferidos. Además, pueden requerir de alguna preparación previa y tienen riesgos asociados al método (ejemplo, alergia a medio de contraste, nefropatía por contraste, radiación ionizante en mujeres en edad fértil).

## ROL DE LAS IMÁGENES EN LA PATOLOGÍA GINECOLÓGICA

En la práctica ginecológica habitual las patologías más comunes pueden agruparse en tres grandes áreas:

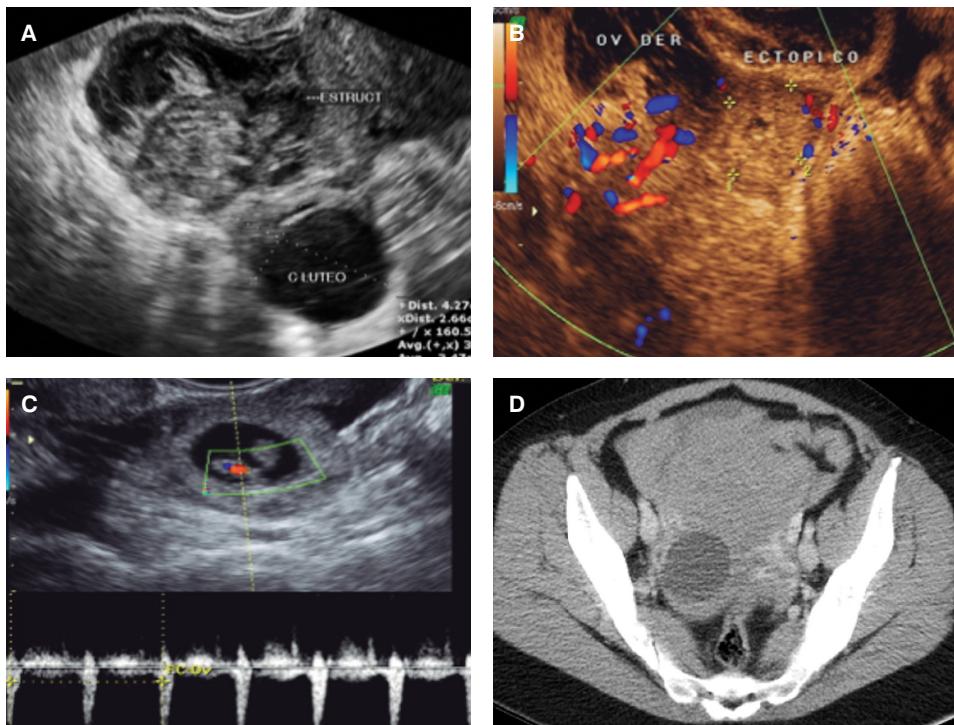
- I. Urgencias ginecológicas
- II. Patología uterina
- III. Patología anexial

A continuación se comentará la aplicación y utilidad de las diversas técnicas de imagen en cada grupo de patologías, poniendo énfasis en el análisis comparativo entre ellas.

### Urgencias ginecológicas

Se refiere al grupo de patologías de origen ginecológico o relacionadas con las etapas tempranas del embarazo (ejemplo, embarazo ectópico), cuya presentación es aguda y cuyo síntoma predominante es el dolor pélvico. Las cinco patologías más frecuentes son: embarazo ectópico (40%), proceso inflamatorio pelviano, rotura folicular sintomática, cuerpo lúteo hemorrágico y torsión anexial.

**Embarazo ectópico.** Frente a la sospecha clínica de embarazo ectópico (EE), la ecografía transvaginal constituye la primera herramienta diagnóstica. El valor crítico de subunidad B de gonadotrofina coriónica (B-hCG) para visualizar el saco gestacional por ecografía transvaginal debe ser mayor a 1.000 mUI/ml. Considerando la historia clínica, el uso de marcador gestacional y los hallazgos a la ultrasonografía, es posible definir las siguientes variedades clínico-ultrasonográficas (Figura 17-2 y ver capítulo de ultrasonografía en ginecología):

**Figura 17-2.** Imágenes en embarazo ectópico

Visualización de tres formas clínicas de embarazo ectópico al ultrasonido: A) Tumor anexial complejo; B) Anillo tubario; C) Saco gestacional extrauterino localizado en región anexial, con embrión que presenta latidos cardiotrofetales (+) al análisis de flujometría Doppler; D) Embarazo ectópico roto en CT, observando un saco gestacional anexial derecho, asociado a un hemoperitoneo.

- Hallazgo ecográfico de una cavidad endometrial vacía (ausencia de saco gestacional intrauterino) y anexos normales.
- En el mismo escenario anterior, pero en presencia de un tumor anexial complejo, es la forma de presentación más común (signo de blob).
- Otra forma de presentación en ausencia de gestación intrauterina es la detección al ultrasonido de un anillo tubario o signo de bagel (hallazgo característico de embarazo ectópico).
- La detección de un saco gestacional con saco vitelino o polo embrionario en la región anexial.

- El hallazgo de un saco gestacional con embrión vivo en una de las regiones anexiales.

Aunque existen otras formas de presentación posibles, todas ellas son inespecíficas y no orientan el diagnóstico de embarazo ectópico.

Los hallazgos tomográficos de un embarazo ectópico son inespecíficos. Sin embargo, en ocasiones la tomografía computarizada puede ser el primer examen solicitado en servicios de urgencia para pacientes que debutan con un abdomen agudo e hipotensión. La combinación de lesión quística hemorrágica anexial, rodeada de abundante vascularización mesogonadal y con hemoperitoneo asociado, tiene un alto valor predictivo positivo

para el embarazo ectópico. Para un embarazo ectópico de localización extra ovárica, el uso de tomografía computarizada es fundamental, para establecer su correcta ubicación y su potencial compromiso vascular. La resonancia magnética, por su parte, contribuye para evaluar el grado de adherencia placentaria a los órganos, lo que facilita la planificación quirúrgica.

**Proceso inflamatorio pelviano.** El proceso inflamatorio pelviano (PIP) es la segunda causa más frecuente de urgencia ginecológica. Corresponde a un conjunto de cuadros infecciosos que afectan al tracto genital femenino, comprometiendo el útero y los anexos uterinos. Su gravedad clínica se relaciona con el grado de compromiso de cada uno de ellos, el agente causal, la condición clínica basal de la paciente y el tiempo de evolución transcurrido al momento de su diagnóstico. Así puede haber cuadros de endometritis, endometritis-salpingitis, salpingitis aguda o crónica, piosálpinx, absceso tubo-ovárico (ATO), pelviperitonitis y peritonitis generalizada. Exceptuando el absceso tubo-ovárico y el piosálpinx, para la mayoría de las entidades agrupadas en esta condición, la ecografía tiene escasa eficacia diagnóstica.

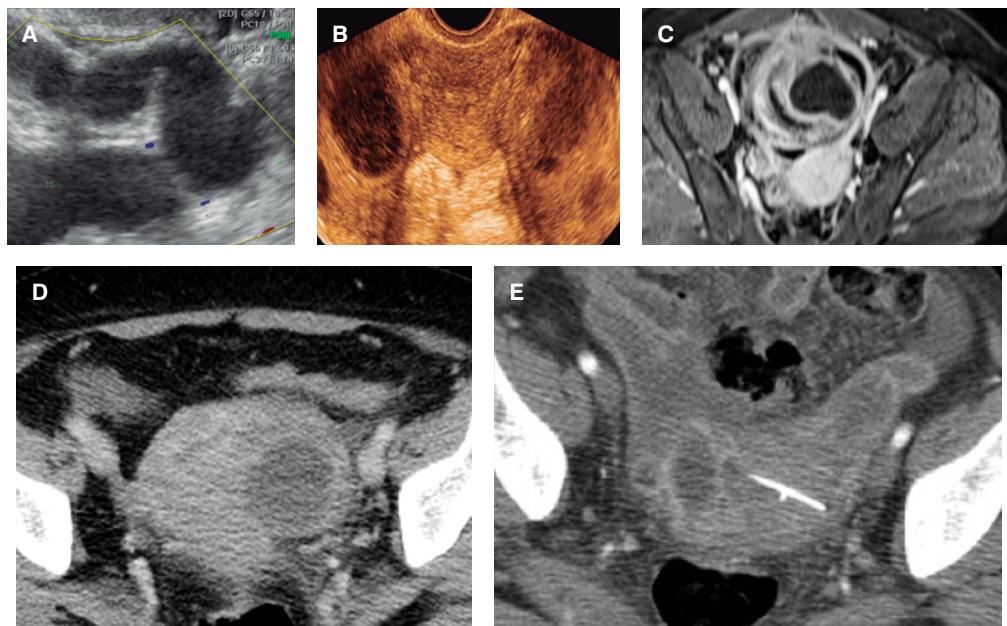
El absceso tubo-ovárico corresponde a una lesión masiforme anexial heterogénea, mal delimitada, que incluye ovario y trompa, y que contiene una o más colecciones purulentas. Frente a la sospecha de absceso tubo-ovárico, los hallazgos ecográficos que apoyan dicho diagnóstico son la presencia de áreas quísticas heterogéneas y de ecogenicidad intermedia (compatible con material purulento) en la masa, la presencia de señal vascular periférica al estudio Doppler-color y, en especial, la inducción de dolor intenso al momento de contactar o desplazar el transductor en la región axial afectada (Figura 17-3A). A diferencia del absceso tubo-ovárico, el piosálpinx corresponde al compromiso infeccioso aislado de la trompa uterina, identificando una colección purulenta al interior del lumen tubario. En la ecografía se observará una lesión tubular bien delimitada, con tabiques incompletos y contenido de ecogenicidad

intermedia y heterogéneo, compatible con pus (Figura 17-3B).

Tal como lo señalamos de modo previo, para las otras formas de un proceso inflamatorio pelviano: endometritis, salpingitis, pelviperitonitis, peritonitis, estas no poseen una representación categórica en imágenes. Es por ello que frente a la sospecha de alguna de estas formas de un proceso inflamatorio pelviano, otros métodos diagnósticos adquieren mayor relevancia, tal es el caso del uso de la laparoscopía asociada a la toma de cultivos.

La tomografía computarizada muestra colecciones hipodensas, serpiginosas y de paredes engrosadas que realzan con contraste, como también identifica abscesos pelvianos de origen extraginecológico (Figura 17-3C y D). Además, presenta la capacidad de definir signos de peritonitis localizada o difusa. Si bien el estudio con tomografía computarizada o resonancia magnética puede contribuir a la caracterización de una lesión anexial compleja, de probable origen infeccioso, estos análisis no agregan mayor eficacia diagnóstica al cuadro ginecológico, comparado con la ultrasonografía en casos agudos (Figura 17-3E). Sí aportan valor agregado en casos de evolución subaguda (incluyendo tuberculosis), como en el proceso inflamatorio pelviano producido por gérmenes atípicos de crecimiento infiltrativo (actinomices) y en el diagnóstico diferencial de otros cuadros extraginecológicos, de naturaleza infecciosa o no, que pudieran presentarse como un proceso inflamatorio pelviano (ejemplo, plastrón apendicular, diverticulitis, peritonitis de origen no ginecológico).

**Cuerpo lúteo hemorrágico.** La presentación clínica de un quiste o cuerpo lúteo hemorrágico está dada por la aparición progresiva de dolor pelviano en la fase post-ovulatoria. Al examen físico puede haber dolor, empastamiento e incluso una lesión anexial palpable. En la ecografía transvaginal, el cuerpo lúteo hemorrágico clásicamente puede verse en su fase inicial como una lesión ovárica, unilateral, de predominio

**Figura 17-3.** Proceso inflamatorio pelviano

Imagenes ultrasonográficas de piosálpinx (A) y absceso tubo-ovárico (ATO), (B) en pacientes con cuadro clínico compatible con proceso inflamatorio pelviano (PIP). (C) Imagen de ATO en resonancia magnética. (D y E) Imagen de ATO y ATO roto en tomografía computarizada: nótese la presencia de un dispositivo intrauterino en la cavidad endometrial (E).

quístico, en cuyo interior se aprecia una fina malla reticular en tela de araña. Con posterioridad, al consolidarse el coágulo, es posible identificar al interior del quiste, una imagen ecogénica, en las porciones dependientes del quiste y de bordes cóncavos, la que se moviliza o flota en el interior al ser desplazada por el transductor (Figura 17-5B). Al aplicar flujometría Doppler color, se evidenciará solo señal periférica en relación al quiste. Ante una lesión anexial, al inicio de aspecto indeterminado, la evolución de la lesión al seguimiento ecográfico confirma la sospecha del cuerpo lúteo hemorrágico. La tomografía computarizada puede orientar a un cuerpo lúteo hemorrágico, que se caracteriza por ser un quiste de menos de 3 cm, de contenido denso, con paredes discretamente irregulares, no engrosadas, asociado a la presencia de leve cantidad

de líquido libre en la excavación pelviana, que puede tener densidad de sangre. La tomografía computarizada suele utilizarse en casos de dolor abdominal bajo o pélvico agudo inespecífico, en particular cuando algunos procesos de origen gastrointestinal son una consideración clínica posible (ejemplo, apendicitis aguda), y en que la patología anexial es un hallazgo del examen más que la sospecha clínica principal.

**Torsión anexial.** La torsión anexial ocurre cuando el ovario gira sobre su pedículo vascular, comprometiendo el flujo sanguíneo a dicho ovario. Por lo general, se asocia a una masa anexial (entre 50% y 75% de los casos), la que actuaría como polo de torsión, siendo el teratoma la etiología más habitual. A diferencia de los dos cuadros anteriores, la torsión anexial puede presentarse

en cualquier momento del ciclo menstrual, a cualquier edad, e incluso durante el embarazo. El dolor pélvico que le caracteriza es de inicio súbito e intenso y con frecuencia se asocia a náuseas y vómitos. Esta entidad representa solo 3% de las urgencias ginecológicas. Sin embargo, su mayor incidencia es en mujeres jóvenes (85% de los casos) y en edad fértil, por lo que un diagnóstico precoz permite una resolución quirúrgica conservadora (detorsión) con salvamento del anexo afectado. Desafortunadamente solo entre 30% y 56% de los casos existe la sospecha diagnóstica preoperatoria. Desde el punto de vista imagenológico, los hallazgos ecográficos dependerán del tiempo de evolución que tenga la torsión. Lo más común es encontrar un ovario aumentado de tamaño producto del edema o congestión (80% de los casos). Cuando existe señal tanto arterial como venosa, en el estudio con Doppler color, se espera encontrar ovarios viables en más del 90% de los casos. A su vez, la ausencia de señal Doppler venosa y arterial se asocia a daño isquémico con necrosis ovárica hasta en 85% de los casos. Ante la sospecha clínica de torsión anexial, uno de los signos ecográficos que apoya dicho diagnóstico es la presencia de un “remolino” vascular en relación pedículo (*whirlpool sign*), cuya imagen obedece al enrollamiento del pedículo vascular sobre su eje. Aunque los valores predictivos para este signo ecográfico parecen ser buenos, su detección es claramente operador dependiente y su presencia depende del tiempo de evolución y de la cantidad de vueltas sobre su eje que la torsión tenga.

De modo adicional, algunos autores han propuesto graduar este hallazgo, dependiendo de si existe flujo arterial o venoso al interior del área enrollada. A fin de lograr un diagnóstico precoz, que permita un manejo activo y conservador, se ha establecido que el signo más precoz y de mayor utilidad diagnóstica es la ausencia de flujo venoso normal en el pedículo vascular ovárico. En manos entrenadas, este signo tiene valores de sensibilidad y especificidad que bordean el 100% y 97%, respectivamente.

En tomografía computarizada y resonancia magnética se pueden detectar hallazgos inespecíficos para torsión anexial, como el aumento de tamaño del ovario (habitualmente por la masa asociada), la desviación del útero hacia el lado afectado y la ascitis. La certeza diagnóstica de la tomografía computarizada es algo inferior a la del ultrasonido para la torsión anexial. En casos donde existe gran distorsión de la anatomía pélvica por una masa anexial predisponente, en especial cuando ocurre un desplazamiento céfálico que aleje los anexos del campo visual de la ecografía transvaginal, la tomografía computarizada es útil para detectar la congestión del mesovario torcido y el remolino vascular, permitiendo un diagnóstico específico de torsión (Figura 17-4A).

La resonancia magnética se ha utilizado en este mismo escenario clínico en pacientes embarazadas con sospecha de torsión anexial cuando los ovarios han sido desplazados de su posición original por el útero grávido. Además, es muy útil para caracterizar variantes “infantiles” de torsión que puedan ocurrir en este contexto, sin masa predisponente, identificando el edema o hemorragia del estroma ovárico asociado al desplazamiento periférico de los folículos (Figura 17-4B). Tanto la tomografía computarizada como la resonancia magnética pueden contribuir con la caracterización de la lesión anexial responsable de la torsión.

**Contribución de la TC y RM al diagnóstico diferencial de las urgencias ginecológicas.** En la actualidad, para la mayoría de las urgencias ginecológicas la ecografía transvaginal debiera bastar para establecer un diagnóstico correcto de la entidad causal. Sin embargo, el dolor referido por la paciente puede ser inespecífico y el clínico sospechar otras causas de dolor abdominal y solicitar una tomografía computarizada de abdomen y pelvis para esclarecer el diagnóstico.

La utilidad de la tomografía computarizada en urgencias ginecológicas es el diagnóstico diferencial de condiciones extraginecológicas de presentación similar con alguna de las

**Figura 17-4.** Torsión anexial en TC y RM

Corte sagital de una tomografía computarizada de abdomen y pelvis (A) donde se observa una torsión anexial secundaria a la presencia de una lesión sólida. Corte sagital de una resonancia magnética de pelvis ponderada en T2 en una paciente embarazada con dolor abdominal (B). El examen demuestra al ovario derecho aumentado de volumen, con múltiples folículos periféricos y un quiste en su polo inferior. En ambas imágenes se observa con claridad el pedículo vascular torcido (flechas).

condiciones antes mencionadas. Tal es el caso de la apendicitis aguda que se puede confundir con un proceso inflamatorio de la pelvis o la litiasis urinaria que puede remediar el dolor pélvico agudo generado por una torsión anexial. Frente a un cuadro clínico sugerente, la TC y el pieLoTAC permiten confirmar o descartar la presencia de un compromiso inflamatorio apendicular o de un cálculo en la vía urinaria, respectivamente. La resonancia magnética, en términos comparativos con los exámenes anteriores, no aporta elementos diagnósticos adicionales en la toma de decisiones, es más costosa y toma más tiempo, y por tanto no se justifica su solicitud cuando se enfrenta una urgencia ginecológica en que existe duda diagnóstica. Como la resonancia magnética no utiliza radiación ionizante, su uso en pacientes embarazadas con abdomen agudo ha tomado un rol cada vez más preponderante, en especial para la detección de apendicitis aguda. Además, permite una buena caracterización de la patología

anexial aguda cuando los ovarios se encuentren desplazados de su posición pélvica habitual por el útero grávido.

### **Patología uterina**

La mayoría de las enfermedades del cuerpo, cuello uterino, miometrio y endometrio puede ser diagnosticada con un alto grado de certeza tanto por la ecografía transvaginal, como con el uso de tomografía computarizada o resonancia magnética. A continuación nos referiremos a algunas de las condiciones más comunes en las cuales se utilizan estos métodos, enfatizando en patologías benignas. Referente al empleo de la imagenología en patología maligna, referimos al lector al capítulo de oncología específico donde se explora más sobre la utilización de cada uno de estos métodos. Independiente de ello, y de modo breve, cabe señalar que tanto la tomografía computarizada y la resonancia magnética tienen similar rendimiento al momento de estudiar

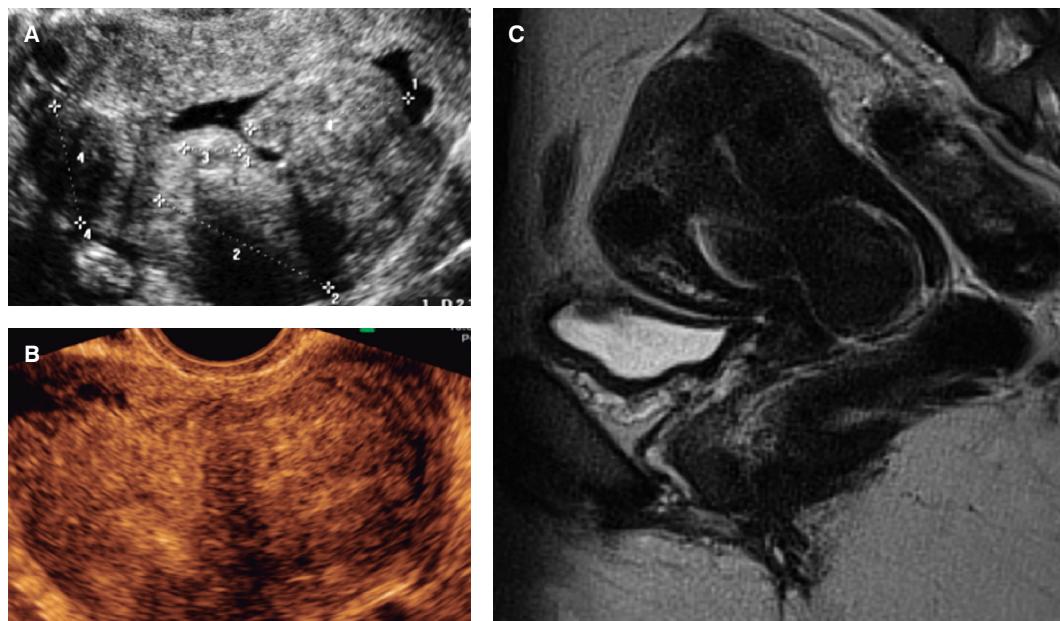
el compromiso locorregional (ganglionar) y la diseminación a distancia. La resonancia, en particular, por la mejor resolución que tiene respecto a partes blandas, es más útil en definir el tamaño, distinguir de y establecer el compromiso a estructuras vecinas (ejemplo, tamaño tumoral, compromiso canal y de órganos vecinos en un cáncer de cuello uterino).

**Mioma uterino.** La visualización ultrasonográfica de los miomas uterinos (Figura 17-5A y B), en todas sus variedades, permite su caracterización en cuanto a su tamaño, número, ubicación general, relación con el endometrio, vascularización, etcétera. Los índices diagnósticos de la ecografía en miomatosis uterina muestran: sensibilidad, 87%; especificidad, 89%; LR(+) de 8 y LR(−) de 0,15.

La resonancia magnética mejora la capacidad de localización exacta de los miomas y su relación

con la cavidad endometrial (Figura 17-5C), como también permite conocer su comportamiento en relación al flujo vascular arterial. Estos elementos de caracterización son indispensables en la planificación del manejo quirúrgico o endovascular de algunas condiciones particulares. Entre estas situaciones destaca la presencia de miomas grandes extra pélvianos, miomas múltiples con deseo de paridad y control postoperatorio en cirugía conservadora. Uno de los usos más frecuentes de la resonancia magnética es la diferenciación de miomas subserosos pediculados de masas anexiales sólidas, en particular cuando existe distorsión de la anatomía pélvica y uno o ambos ovarios no hayan podido ser detectados en el estudio de la ecografía transvaginal. En pacientes con miomas complicados por degeneración hemorrágica, tanto la tomografía computarizada como la resonancia magnética logran una caracterización adecuada

**Figura 17-5. Miomatosis uterina**



Ecografía transvaginal de miomatosis uterina múltiple (A) y mioma transmural solitario de gran tamaño (B). Corte sagital de resonancia magnética de pelvis femenina en paciente con diagnóstico de miomatosis uterina múltiple, incluyendo mioma pediculado en proceso de expulsión a través del canal cervical (C).

de esta patología, siendo esta última el examen de elección para confirmar este diagnóstico en pacientes embarazadas.

**Adenomiosis.** La ecografía es una técnica de resultado discreto, con diversos elementos de sospecha que tienen una baja capacidad diagnóstica. Los criterios de sospecha ecográfica actuales son: aumento globuloso difuso del útero en ausencia de miomatosis, estrías perpendiculares subendometriales, quistes subendometriales (Figura 17-6A), miometrio heterogéneo.

La resonancia magnética mejora en forma ostensible el rendimiento diagnóstico en adenomiosis en comparación con la ecografía. Los elementos que sugieren esta patología en la resonancia magnética son: engrosamiento > 10 mm de la zona de unión endometrio-miometrial, focos hemorrágicos subendometriales y estrías radiales subendometriales hiperintensas en T2 (Figura 17-6B y C).

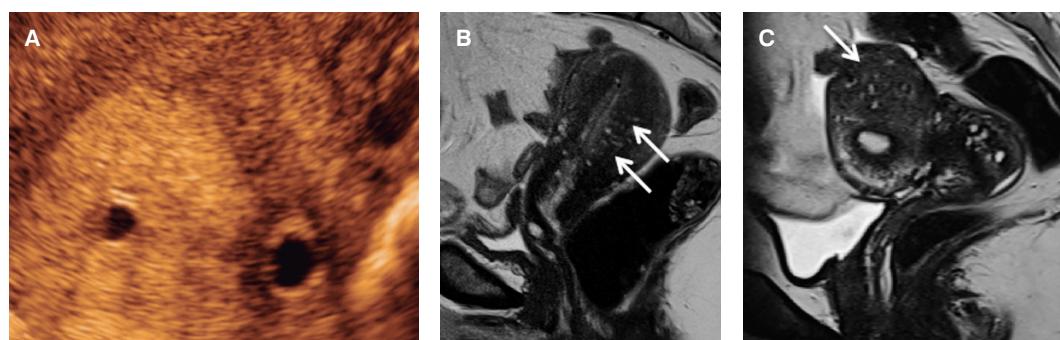
Los índices diagnósticos de la resonancia magnética en adenomiosis muestran una sensibilidad de 78% a 88% y una especificidad de 67% a 93%. Además de detectar variantes habituales de adenomiosis, la resonancia es muy útil en la caracterización de adenomiomas intramiometriales

y diferenciarlos de leiomomas: son por lo habitual alargados, de bordes mal definidos, continuos con la zona de unión endometrio-miometrial, con islote de endometrio central hemorrágico.

**Patología endometrial.** El endometrio puede ser caracterizado con mayor precisión utilizando la ecografía transvaginal y la resonancia magnética. La tomografía computarizada no juega un rol importante en la caracterización endometrial, aunque puede definir su espesor al ser medido en reconstrucciones sagitales de alta calidad. La ecografía transvaginal y la resonancia magnética pueden clasificar las variedades de endometrio según el momento del ciclo menstrual, así como también sus patologías más comunes. La ecografía transvaginal presenta ventajas evidentes, por su proximidad al órgano y la buena resolución proximal de los transductores endoluminales (7,5 mHz).

Engrosamiento endometrial. Se refiere a que el grosor de ambas capas endometriales esté sobre el límite estimado para condiciones como la edad, fase del ciclo menstrual, hormonoterapia, etcétera. En la edad fértil, y en ausencia de anticonceptivos orales, el endometrio puede llegar

**Figura 17-6. Adenomiosis uterina**



(A) Ecografía transvaginal que muestra quistes subendometriales en paciente con adenomiosis. (B) Imagen de adenomiosis uterina difusa en la resonancia magnética, las flechas indican zona de engrosamiento subendometrial. (C) Adenomiosis focal en resonancia magnética, donde se observa un área focal de ensanchamiento de la zona de unión en el fondo uterino con múltiples focos hiperintensos en T2 (flecha).

hasta 12 mm en la fase secretora, bajando hasta 2 a 3 mm en la menstrual. En la postmenopausia sin metrorragia, el grosor debe ser menor que 7 mm, con o sin uso de TRH, ya sea esta combinada o secuencial. Con metrorragia debe medir menos de 4 a 5 mm. Fuera de estos parámetros, se considerará un endometrio anormalmente engrosado. Esta situación amerita un mayor estudio etiológico, orientado a la búsqueda de lesiones endometriales focales, hiperplasia endometrial o neoplasias malignas.

**Lesiones focales endometriales.** Las lesiones focales endometriales más frecuentes son los pólipos y los miomas submucosos.

Aproximadamente 20% de los pólipos no son visibles a la ultrasonografía convencional. Se presentan como un nódulo hiperecogénico, bien delimitado, que no afecta la unión endometriomiometrio y que abomba la línea media entre las capas endometriales (Figura 17-7A). Con el estudio Doppler color se puede ver un vaso central único que discurre por el pedículo del pólipo.

Los miomas submucosos se presentan a la ecografía como una lesión redondeada, hipoeccogénica y con un límite poco definido con el miometrio. Estos miomas comprometen en forma variable la línea endometrial, desplazándola hacia el interior de la cavidad (Figura 17-7B). El estudio

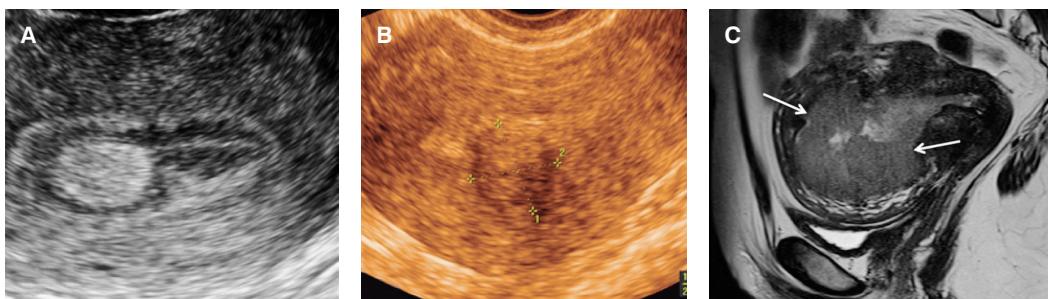
Doppler color evidencia un patrón vascular en "canasta", con varios vasos predominantemente periféricos.

En el estudio de los pólipos endometriales, la resonancia magnética no presenta mayor ventaja diagnóstica respecto a la ecografía transvaginal. Ante la duda es preferible realizar un estudio ultrasonográfico transvaginal previa instilación de suero fisiológico a la cavidad uterina (histerosonografía) o también una histerosalpingografía. La resonancia magnética puede jugar un rol en la evaluación preoperatoria de engrosamientos endometriales que tengan diagnóstico confirmado de neoplasia, en especial cuando se desea evaluar la posibilidad de infiltración tumoral de las capas miometriales más profundas (Figura 17-7C).

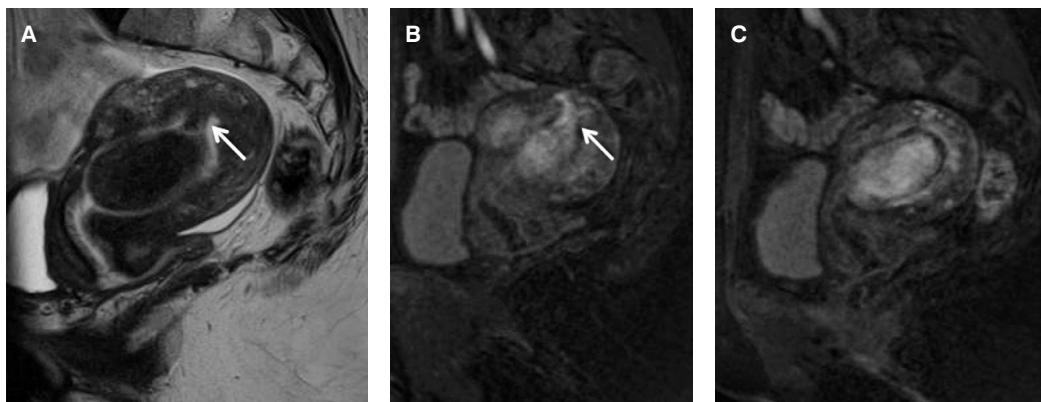
En el estudio de miomas, la resonancia magnética puede establecer con seguridad la relación exacta de un mioma submucoso con el endometrio, la ubicación del pedículo, su espesor y el grado de vascularización asociado (Figura 17-8). Esto es relevante desde el punto de vista de la planificación de una cirugía conservadora, en una paciente con deseos de fertilidad.

**Malformaciones uterinas.** Por lo general una malformación uterina se sospecha en una ecografía convencional (Figura 17-9A), pero la caracterización definitiva debe ser realizada con una resonancia

**Figura 17-7. Lesiones focales endometriales**



Ecografía transvaginal de endometrio engrosado con probable pólipo endometrial (A) y mioma submucoso (B). (C) Corte sagital de pelvis femenina en paciente con diagnóstico de cáncer de endometrio con invasión miometrial (flecha).

**Figura 17-8.** Caracterización de mioma submucoso en RM

Cortes sagitales de RM de pelvis donde se observa ensanchamiento de la cavidad endometrial, secundario a la presencia de un mioma submucoso pediculado. El pedículo es claramente evidente en la secuencia ponderada en T2 dependiente del fondo (A, flecha). En las secuencias contrastadas se observa que el pedículo es vascular (B, flecha) y que el mioma realza de manera ávida con gadolinio (C).

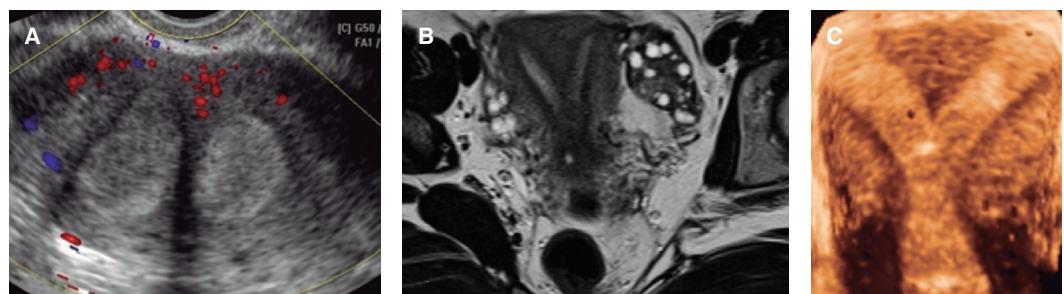
**Figura 17-9.** Malformaciones uterinas

Imagen de ecografía transvaginal de dos cavidades endometriales hacia el fondo uterino (A). Útero septado en RM (B) o EcoTV en 3 dimensiones (C) demuestran tabique muscular.

magnética. Esta técnica (Figura 17-9B) tiene una sensibilidad de 98% aproximados. Su fortaleza radica en la capacidad de definir con precisión el contorno uterino fúndico y la relación de este con la cavidad endometrial subyacente, ya sea formando un tabique (útero septado) o bien una hendidura (útero bicorporal). Asimismo entrega información del cérvix y de posibles tabiques vaginales asociados. La ecografía transvaginal en tres dimensiones (EcoTV-3D) presenta una eficacia

diagnóstica superior al 93% (Figura 17-9C); sin embargo, su accesibilidad también es limitada. El *gold standard* es la histeroscopia y laparoscopía diagnóstica, con 100% de especificidad.

### Patología anexial benigna

Existe consenso en que la ultrasonografía es la técnica de elección en su diagnóstico, tanto en su pesquisa inicial como en su caracterización definitiva.

Las imágenes complementarias (TC y RM) mejoran el diagnóstico de las lesiones anexiales en algunos casos particulares. En particular, en aquellos tumores de gran volumen, de carácter incierto a la ultrasonografía y en pacientes con sospecha de endometriosis profunda o de pared abdominal, el estudio con tomografía computarizada o resonancia magnética es imprescindible para un manejo adecuado.

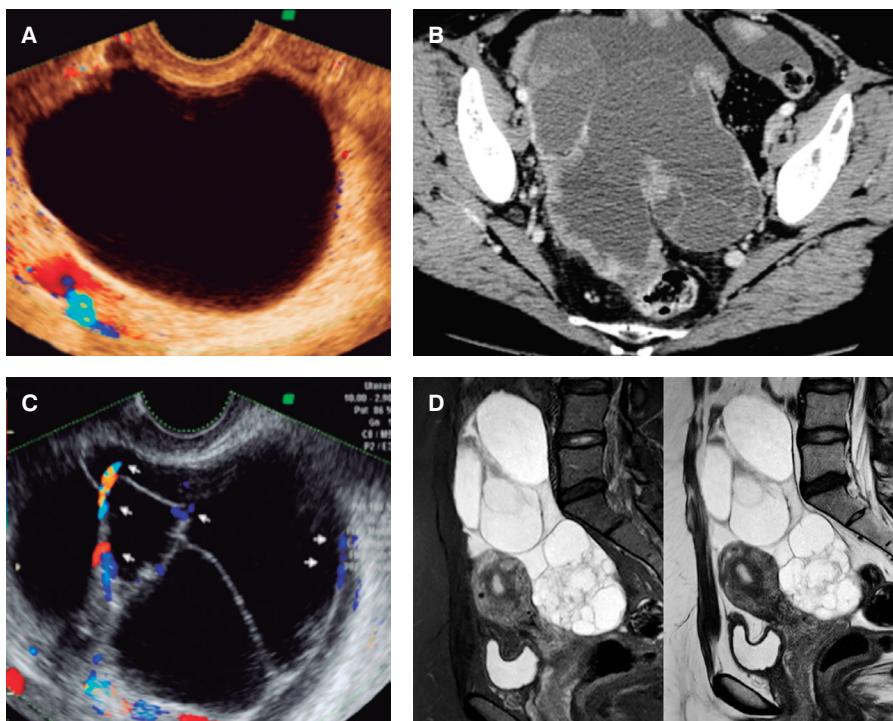
A continuación nos referimos a algunos ejemplos comunes donde estos métodos pueden ser complementarios.

**Quiste ovárico simple.** El método de elección para su estudio es la ecografía transvaginal (o transabdominal en mujeres sin actividad sexual).

La imagen típica es una lesión hipoecogénica, homogénea, de paredes finas, lisas y con refuerzo acústico posterior. Sin nódulos, tabiques ni contenido ecogénico en su interior (Figura 17-10A). Con estudio Doppler color se observa solo vascularización periférica escasa. El estudio con imágenes adicionales como la resonancia magnética (Figura 17-10B) o tomografía computarizada se hace necesario cuando el quiste excede los límites de tiempo de la ecografía convencional, con el fin de descartar la presencia de un componente sólido que cambie el diagnóstico a un quiste complejo.

**Quiste mucinoso.** Debido a su tamaño, por lo habitual  $> 10$  cm, que excede el rango visual

Figura 17-10. Lesiones quísticas ováricas



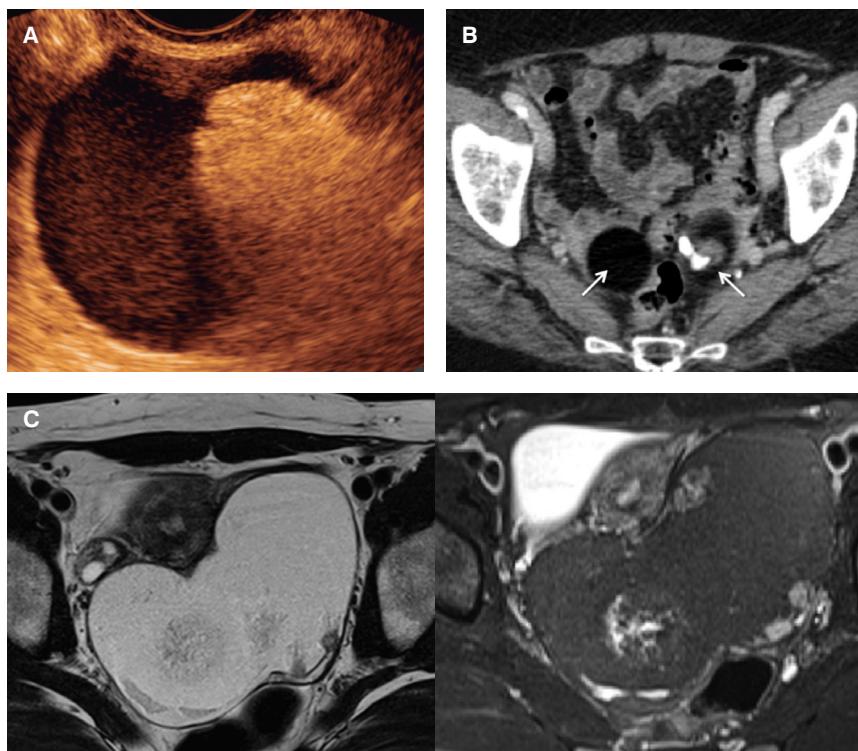
Comparación entre un quiste simple y una neoplasia ovárica serosa (A y B, ecografía transvaginal y tomografía computarizada, respectivamente) y un quiste y una neoplasia ovárica mucinosa (C y D, ecografía transvaginal y resonancia magnética STIR y T2, respectivamente).

de la ultrasonografía y la complejidad de sus características (múltiples tabiques), muchas veces será catalogado como un tumor complejo anexial o un tumor de comportamiento incierto. En tal caso, el complemento con RM o TC será útil en definir de mejor manera sus características y eventualmente la coexistencia de otras lesiones intraabdominales (Figuras 17-10 C, D y E).

**Teratomas.** La apariencia de los teratomas en las distintas técnicas imagenológicas depende de los tejidos que la componen y su porcentaje. En ecografía transvaginal los teratomas se observan como tumores complejos, sólido-quísticos, con nódulos ecogénicos redondeados y otras zonas

con imágenes reticulares (*dermoid mesh*) (Figura 17-11A). En ocasiones se aprecian focos calcificados con sombra acústica posterior y vascularización periférica al estudio Doppler color. En general, el estudio con TC o RM confirma el diagnóstico de un teratoma (Figura 17-11B y C), dada la excelente resolución de contraste entre los distintos componentes del teratoma; líquido, sebáceo (densidad o señal de grasa) y calcio. La TC es de utilidad en la caracterización de teratomas complicados con rotura, identificando signos específicos de peritonitis química que incluyen lóculos nodulares con densidad de grasa distribuidos a través de la cavidad peritoneal.

**Figura 17-11.** Teratomas anexiales



Comparación de un teratoma entre las distintas técnicas de imagen; ecografía transvaginal (A), resonancia magnética en secuencias ponderadas en T2 (B), sin y con saturación grasa, y tomografía computarizada (C), donde el hallazgo es bilateral (flechas).

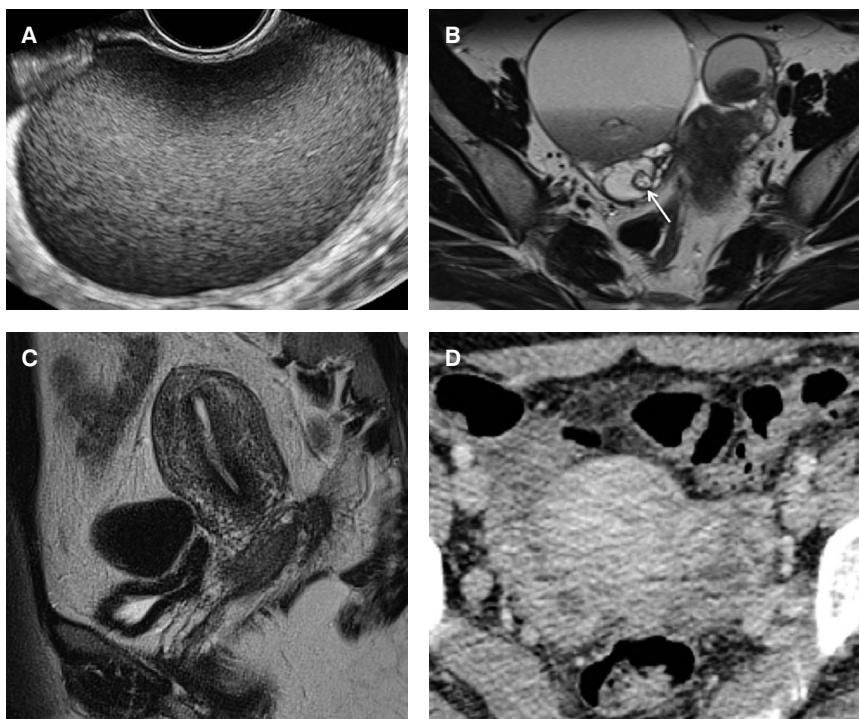
**Endometriosis ovárica.** Tanto la ecografía transvaginal como la tomografía computarizada tienen baja especificidad en el diagnóstico de endometriomas. En ecografía, 72% de los casos se observa la imagen típica de un quiste de contenido denso, en vidrio esmerilado, con una especificidad diagnóstica cercana al 100% (Figura 17-12A). En el otro 28%, la imagen es de aspecto más heterogéneo y con menos certeza diagnóstica. La resonancia magnética, con sus secuencias susceptibles a la detección de productos de degradación de la hemoglobina, es muy sensible y específica. Los endometriomas se presentan como un quiste de marcada hipere señal en T1, producto de la hemorragia recurrente, asociado a una baja señal en T2 (efecto *shading*).

#### Endometriosis extraovárica y extraperitoneal.

El diagnóstico de la endometriosis extraovárica es de mucho mayor complejidad y con escaso aporte de la ultrasonografía efectuada de manera convencional. Tal como lo señalamos en el capítulo de ultrasonografía, se requiere de protocolos específicos de examen a fin de aumentar su capacidad diagnóstica ante este tipo de condiciones.

En este tipo de endometriosis se incluye: endometriosis pelviana profunda (nódulos del fondo del saco de Douglas, afectación de los fórnices vaginales, compromiso de ligamentos útero-sacros, implantes murales recto-sigmoideos, focos del recesso vésico-uterino), endometriosis cicatricial (implantes en cicatriz de laparotomía,

Figura 17-12. Endometriosis



Endometrioma ovárico en ecografía transvaginal (A) y resonancia magnética (B), este último es bilateral y en el ovario derecho coexiste con un teratoma ovárico (flecha). Implante endometriótico pélvico profundo en tabique rectovaginal por resonancia magnética (C) y tomografía computarizada (D).

histerorrafia o episiotomía) y endometriosis superficial (implantes peritoneales pequeños). El enfrentamiento diagnóstico de estas lesiones peritoneales superficiales o profundas involucra el uso de resonancia magnética (Figura 17-12 B y C), que permite delimitar las lesiones relevantes con precisión y detectar la existencia de lesiones clínicamente no sospechadas. El diagnóstico de endometriosis profunda en la resonancia magnética se basa en la detección del proceso fibrótico reactivo que inducen los focos endometriales por sangrado recurrente. Esto lleva al desarrollo de masas nodulares y bandas fibróticas de baja señal en secuencias T2 en las localizaciones descritas en forma previa. En ocasiones, pequeños islotes de endometrio (hiperintensos en secuencias T2) o áreas de hemorragia recurrente (hiperintensos en secuencias T1) se detectan al interior de las alteraciones fibróticas. La resonancia magnética también puede identificar nódulos hemorrágicos muy pequeños en la superficie peritoneal, pero su rendimiento para lesiones subcentimétricas se encuentra por debajo de la laparoscopía. Algunas imágenes adicionales (Figura 12D), como el enema baritado, pieló-TAC o la endosonografía transrectal, pueden contribuir en ocasiones al estudio preoperatorio de lesiones del tabique

recto-vaginal, de gran volumen o con sospecha de compromiso rectal o ureteral. La tomografía computarizada no juega un rol en el mapeo de la endometriosis pelviana, pero eventualmente encuentra focos de compromiso intestinal o rectal en las pacientes estudiadas por síntomas de obstrucción intestinal o hemorragia digestiva.

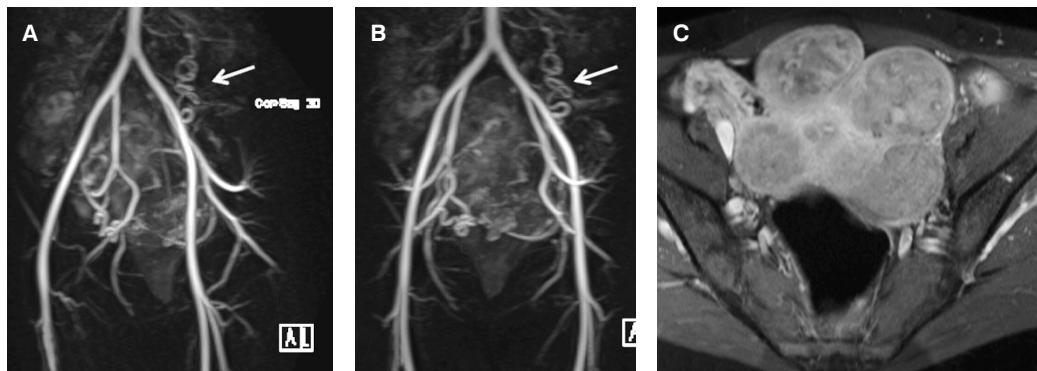
### USO DE LAS IMÁGENES COMO PARTE DEL ESTUDIO PREOPERATORIO, PLANIFICACIÓN QUIRÚRGICA Y CONTROL POSTOPERATORIO

En lesiones anexiales de gran tamaño, o ante la sospecha diagnóstica de una lesión neoplásica, es indispensable realizar exámenes complementarios, que permitan una mejor caracterización de la lesión y de su ubicación, para así lograr una adecuada planificación quirúrgica y etapificación. También los métodos de imágenes avanzados ayudan al diagnóstico de complicaciones postoperatorias, tales como lesiones de la vía urinaria o asas intestinales (Figura 17-13). En otros casos las condiciones de la paciente o la patología misma presenta limitaciones al manejo quirúrgico habitual (miomas de gran volumen,

**Figura 17-13.** Otras imágenes en el manejo de patologías ginecológicas



Evaluación de complicación postoperatoria con TC donde se observa una hidroureteronefrosis izquierda, secundaria a la presencia de una aguja de sutura retenida (flecha) en relación al trayecto distal del uréter posthisterectomía total.

**Figura 17-14.** Angio-RM en el estudio preembolización de miomas uterinos

Proyección de máxima intensidad (MIP) coronal y oblicua (A, B) demuestra hipertrofia de arterias uterinas mayor a derecha. Además, releva hipertrofia de la arteria gonadal izquierda (flechas), vaso que también deberá ser embolizado para garantizar el éxito del procedimiento. Corte axial contrastado en T1 (C) muestra múltiples miomas vascularizados que deforman los contornos uterinos.

malformación vascular uterina, etcétera), las que pueden ser tratadas por técnicas de imagenología intervencional, como la embolización selectiva de vasos pelvianos en el tratamiento no quirúrgico de miomas. Para este procedimiento, en primer lugar se caracteriza la irrigación arterial de la pelvis, mediante una angiorresonancia (Figura 17-14), para con posterioridad cateterizar de manera selectiva estos vasos y así embolizar las ramas arteriales que se dirigen a los miomas o malformaciones vasculares con el objetivo de reducir su tamaño.

## CONCLUSIONES

Tanto la ecografía como la tomografía computarizada y la resonancia magnética tienen ventajas y desventajas específicas. Las variables más importantes en el momento de elegir un método de apoyo diagnóstico son su certeza, disponibilidad, costo y oportunidad de resultado. En este contexto, la ecografía transvaginal practicada por médicos debidamente adiestrados, es la técnica de primera línea para la adecuada caracterización de la mayoría de las patologías ginecológicas benignas y urgencias pélvicas.

La tomografía computarizada y la resonancia magnética no debieran ser utilizadas como exámenes de segunda opinión cuando un operador ecográfico no es capaz de caracterizar las imágenes pélvicas. Lo más costo-efectivo es pedir una segunda ecografía a un operador más experto, lo cual logra un diagnóstico correcto en más de 50% de estos casos.

Las indicaciones de las técnicas avanzadas son limitadas y deber ser claramente conocidas por los clínicos:

**Tomografía computarizada.** En el diagnóstico diferencial de algunas urgencias ginecológicas y estudio preoperatorio en sospecha de compromiso de vías urinarias, ya sea prequirúrgico o por complicaciones postoperatorias (Uro-TAC). Evaluación y etapificación de lesiones anexiales complejas y sospecha de malignidad.

**Resonancia magnética.** Endometriosis profunda y extrapelviana, adenomiosis, malformaciones uterinas, miomas múltiples y extrapelvianos. Su rendimiento en la caracterización de tumores anexiales complejos no es superior a la de la tomografía computarizada. Útil en la caracterización

del tumor primario y del compromiso vecino (ejemplo, tamaño del cáncer de cuello uterino o invasión miometrial en cáncer de endometrio).

### Lecturas recomendadas

- Abrao MS, Goncalves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod.* 2007; 22: 3092-3097.
- Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 2: likelihood ratios, pre- and post-test probabilities and their use in clinical practice. *Acta Paediatr.* 2007; 96: 487-491.
- Aungst MJ, Sears CL, Fischer JR. Ureteral stents and retrograde studies: a primer for the gynecologist. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009; 21: 434-441.
- Bazot M, Cortez A, Darai E, Rouger J, Chopier J, Antoine JM et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Hum Reprod.* 2001; 16: 2427-2433.
- Behr SC, Courtier JL, Qayyum A. Imaging of mullerian duct anomalies. *Radiographics.* 2012; 32: E233-250.
- Bouquier J, Fauconnier A, Fraser W, Dumont A, Huchon C. [Diagnosis of pelvic inflammatory disease. Which clinical and paraclinical criteria? Role of imaging and laparoscopy?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (París).* 2012; 41: 835-849.
- Casikar I, Reid S, Condous G. Ectopic pregnancy: Ultrasound diagnosis in modern management. *Clin Obstet Gynecol.* 2012; 55: 402-409.
- Chamie LP, Blasbalg R, Pereira RM, Warmbrand G, Serafini PC. Findings of pelvic endometriosis at transvaginal US, MR imaging, and laparoscopy. *Radiographics.* 2011; 31: E77-100.
- Cicchiello LA, Hamper UM, Scoutt LM. Ultrasound evaluation of gynecologic causes of pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011; 38: 85-114, viii.
- Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M et al. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2012; 126: 157-166.
- Doublet PM. Diagnosis of abnormal uterine bleeding with imaging. *Menopause.* 2011; 18: 421-424.
- Dubinsky TJ. Value of sonography in the diagnosis of abnormal vaginal bleeding. *J Clin Ultrasound.* 2004; 32: 348-353.
- Dueholm M, Jensen ML, Laursen H, Kracht P. Can the endometrial thickness as measured by trans-vaginal sonography be used to exclude polyps or hyperplasia in pre-menopausal patients with abnormal uterine bleeding? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80: 645-651.
- Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186: 409-415.
- Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy. *Fertil Steril.* 2001; 76: 350-357.
- Gauche Cazalis C, Koskas M, Martin B, Palazzo L, Madelenat P, Yazbeck C. [Preoperative imaging of deeply infiltrating endometriosis in: Transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography and magnetic resonance imaging]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2012; 40: 634-641.
- Grab D, Flock F, Stohr I, Nussle K, Rieber A, Fenchel S et al. Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Gynecol Oncol.* 2000; 77: 454-459.
- Jeong YY, Outwater EK, Kang HK. Imaging evaluation of ovarian masses. *Radiographics.* 2000; 20: 1445-1470.
- Kalish GM, Patel MD, Gunn ML, Dubinsky TJ. Computed tomographic and magnetic resonance features of gynecologic abnormalities in women presenting with acute or chronic abdominal pain. *Ultrasound Q.* 2007; 23: 167-175.
- Kamaya A, Shin L, Chen B, Desser TS. Emergency gynecologic imaging. *Semin Ultrasound CT MR.* 2008; 29: 353-368.
- Rao PM, Feltmate CM, Rhea JT, Schulick AH, Novelline RA. Helical computed tomography in differentiating appendicitis and acute gynecologic conditions. *Obstet Gynecol.* 1999; 93: 417-421.

- Sanguin S, Lanta-Delmas S, Le Blanche A, Grardel-Chambenoit E, Merviel P, Gondry J et al. [Uterine arteriovenous malformations: diagnosis and treatment in 2011]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2011; 39: 722-727.
- Shwayder JM. Pelvic pain, adnexal masses, and ultrasound. *Semin Reprod Med.* 2008; 26: 252-265.
- Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA.* 1998; 280: 1510-1517.
- Thomassin-Naggara I, Darai E, Bazot M. Gynecological pelvic infection: what is the role of imaging? *Diagn Interv Imaging.* 2012; 93: 491-499.
- Umaria N, Olliff JF. Imaging features of pelvic endometriosis. *Br J Radiol.* 2001; 74: 556-562.
- Valentin L. Imaging in gynecology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006; 20: 881-906.
- Vandermeer FQ, Wong-You-Cheong JJ. Imaging of acute pelvic pain. *Clin Obstet Gynecol.* 2009; 52: 2-20.

## Capítulo 18

# ENFERMEDAD INFLAMATORIA PELVIANA

MILENA ZAMBONI T.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria pelviana (EIP) es definida como el compromiso inflamatorio-infeccioso del tracto genital superior. Esta patología incluye la endometritis, salpingitis, absceso tuboovárico (ATO) y pélviperitonitis.

Hay diferentes vías de propagación de los microorganismos. La principal es la vía canalicular o ascendente, en la cual los microorganismos colonizan el canal endocervical, endometrio y endosalpinx, para caer en la cavidad peritoneal. Otras vías de propagación menos frecuentes son la vía transtubaria, en la cual las bacterias ascienden por vía canalicular, alterando la resistencia de la trompa y traspasan su estructura; la vía submucosa o intercelular, en la que los microorganismos (en especial el gonorroea) penetran la barrera epitelial en la zona cervical no endometrial y luego por debajo de la mucosa ascienden hasta llegar a la trompa; la vía linfática, con el ascenso de los microorganismos por los vasos linfáticos desde la región cervical y cavidad uterina hacia los ganglios pélvianos, base del ligamento ancho, ovarios y trompa por sus superficie peritoneal; la vía hematogena, forma de diseminación de la tuberculosis y la vía iatrogénica, las cuales incluyen la histerosalpingografía e histeroscopia.

La enfermedad inflamatoria pelviana es una patología frecuente, su incidencia es difícil de precisar, ya que las formas subclínicas son subdiagnosticadas. En Estados Unidos se diagnostican

780.000 casos aproximados al año, de los cuales 200.000 se hospitalizan y 100.000 se exponen a procedimientos quirúrgicos.

Es muy importante considerar que más del 25% de las pacientes con historia de enfermedad inflamatoria pelviana tienen secuelas a largo plazo, las que incluyen embarazo ectópico, infertilidad y algia pélvica crónica.

Existen múltiples factores de riesgo asociados al desarrollo de la enfermedad inflamatoria pelviana:

- Edad: mujeres jóvenes entre 20-29 años
- Estado civil: mujeres solteras y separadas, lo cual está asociado principalmente al número de parejas sexuales que puede tener la mujer en un período
- Conducta sexual: edad precoz de inicio de actividad sexual, más de 2 parejas sexuales en los últimos 6 meses, promiscuidad y alta frecuencia de coito (más de cinco veces a la semana)
- Antecedente de EIP
- Uso de dispositivo intrauterino: aumenta el riesgo de enfermedad inflamatoria pelviana los primeros 30 días postinserción. Sin embargo, la recomendación actual de CDC-WHO 2013 es no realizar profilaxis antibiótica previa a la inserción del dispositivo. Esta información se basa en un metaanálisis que demostró que el uso de profilaxis disminuyó el número de consultas, pero no redujo la

incidencia de la enfermedad inflamatoria pelviana.

Son considerados factores protectores en el desarrollo de esta enfermedad: el embarazo, la esterilización quirúrgica, el uso de anticonceptivos combinados (aumentan la viscosidad del moco cervical, disminuyen el flujo menstrual y el flujo retrógrado) y el uso de preservativo en cada penetración.

## FISIOPATOLOGÍA

La principal vía de propagación es la vía ascendente. En esta vía las bacterias tanto aeróbicas como aneróbicas llegan a la trompa. Estas bacterias producen una inflamación y edema de las vellosidades, lo que lleva a isquemia de la microcirculación de las trompas. Esta isquemia produce una disminución de los niveles de oxígeno y del potencial redox, lo que favorece la multiplicación de las bacterias anaeróbicas, las cuales producen una rotura de la membrana basal del epitelio tubular, generando por un lado el desarrollo de microabscesos submucosos y por otro la inflamación de la serosa.

En relación a la microbiología, los gérmenes principalmente involucrados son dos bacterias consideradas enfermedades de transmisión sexual: *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. También desempeñan algún papel las bacterias de la flora endógena entre las cuales encontramos el *Mycoplasma hominis*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. La frecuencia relativa de las bacterias dependerá de la población estudiada, el sitio de la toma de la muestra, el momento de la toma y la sensibilidad del método de diagnóstico.

En Chile, hay un estudio realizado por Ovalle et al. en el hospital San Borja Arriarán que muestra que las bacterias de transmisión sexual participaron en el 54,3% de las enfermedades inflamatorias pelvianas. Otros estudios internacionales que incluyen un mayor número de pacientes como el realizado por Jossens y cols., en San Francisco General Hospital, muestra que el Gonococo

estaría presente en 43,6% de las enfermedades inflamatorias pelvianas, la Chlamydia en 10% y ambas en 12%; en el 30% restante se encontraron bacterias anaerobias.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad inflamatoria pelviana es en lo principal clínico, pueden ayudar en el diagnóstico el laboratorio y la laparoscopía, la cual es considerada en la actualidad como la prueba de referencia del diagnóstico.

En relación a las manifestaciones clínicas de la enfermedad inflamatoria pelviana es importante considerar que el 60% aproximado es subclínica, 36% es leve a moderado e incluye a la endometritis, endometritis-salpingitis y 4% es severa, incluyendo el absceso tuboovárico y la pelviperitonitis.

Para el diagnóstico es muy útil utilizar los criterios de Hager y Center of Disease Control (CDC), modificados en 2010:

- **Criterios mayores** (suficiente con uno)
  - Sensibilidad a la movilización cervical
  - Sensibilidad uterina
  - Sensibilidad anexial
- **Criterios menores** (complementario, mejora la sensibilidad)
  - $T > 38,3^{\circ}\text{C}$
  - Flujo cervical anormal o descarga vaginal
  - Aumento de leucocitos en flujo vaginal
  - VHS elevada
  - PCR elevada
  - Confirmación de test + para de *N. gonorrhoea* o *C. trachomatis*

Es importante destacar que en sus ediciones anteriores, el CDC recomendaba cumplir los tres criterios mayores para el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria pelviana; sin embargo, al tener que cumplir los tres criterios, el 13% aproximado de las pacientes no eran diagnosticadas, por lo que las nuevas guías pretenden aumentar la sensibilidad del diagnóstico clínico. Por otro lado, el Royal College of Obstetrics and Gynecology

(RCOG) en 2013 recomendó tomarle además a todas las pacientes sospechosas una PCR para gonococo y *Chlamydia*.

A pesar de todo lo anterior, el valor predictivo positivo del diagnóstico fluctúa entre el 50% y el 90% comparado con el diagnóstico laparoscópico.

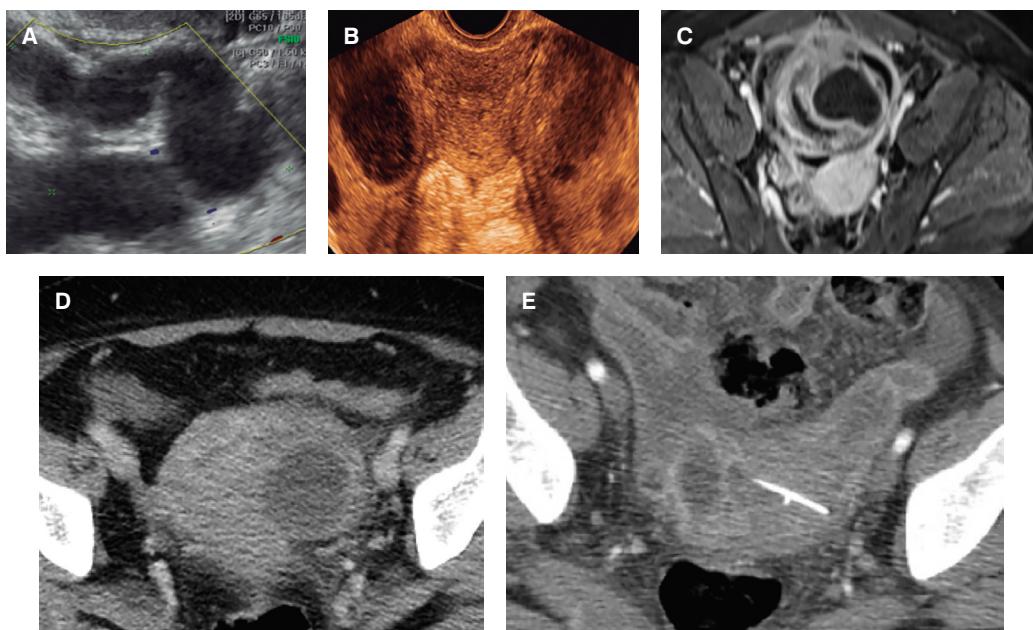
Algunos exámenes que pueden contribuir al diagnóstico son:

- **ECO TV-TAC:** pueden ayudar en el diagnóstico, aunque es importante mencionar que las imágenes normales no descartan la presencia de una enfermedad inflamatoria pelviana. El TAC sirve asimismo para descartar algunos diagnósticos diferenciales. Se puede visualizar trompas con líquido en su interior, paredes engrosadas, con o sin líquido libre o presencia de un complejo tuboovárico (Figura 18-1).

- **Hemograma:** nos ayuda en el diagnóstico la presencia de leucocitosis.
- **PCR:** se puede encontrar elevada.
- **Test positivos para Clamydia y gonococo:** ver capítulo Infecciones de transmisión sexual.
- **Biopsia endometrial:** existe insuficiente evidencia para recomendarla de rutina, además la endometritis histológica no se asocia a mayores tasas de infertilidad, dolor crónico o recurrencia de PIP.

La laparoscopía tiene un rol tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria pelviana, considerándose actualmente el *gold standard* para el diagnóstico. A pesar de ello, la laparoscopía rutinaria no es justificada en todas las guías de práctica clínica, debido a su costo y dificultades técnicas.

**Figura 18-01.** Proceso inflamatorio pelviano (PIP)



Imágenes ultrasonográficas de piosálpinx (A) y absceso tubo-ovárico (ATO), (B) en pacientes con cuadro clínico compatible con proceso inflamatorio pelviano (PIP). (C) Imagen de ATO en resonancia magnética. (D y E) Imagen de ATO y ATO roto en tomografía computarizada: nótese la presencia de un dispositivo intrauterino en la cavidad endometrial (E).

## TRATAMIENTO

Tanto las guías clínicas de la CDC 2010 y Royal College of Obstetricians and Gynecology (RCOG) 2013 recomiendan el tratamiento empírico en mujeres sexualmente activas o mujeres de cualquier edad con riesgo de enfermedad inflamatoria pelviana si tienen dolor abdominal bajo sin causa, con uno o más de los siguientes criterios: dolor a la movilización cervical, dolor a la palpación uterina o dolor a la palpación anexial. Es importante destacar que se requiere un bajo umbral diagnóstico para iniciar el tratamiento.

Dada la etiopatogenia descrita de manera previa, siempre se debe incluir un tratamiento antibacteriano que incluya los gérmenes Gonococo y *Chlamydia*. Como el aislamiento frecuente de anaerobios también deben ser incluidos, el tratamiento antibiótico debe ser de amplio espectro.

Sin embargo, es importante destacar que la mayoría de los esquemas para la enfermedad inflamatoria pelviana han sido evaluados en estudios randomizados de corto plazo y pocos estudios han comparado los diferentes esquemas en cuanto a la eliminación de infección en endometrio o trompas y la incidencia de secuelas a largo plazo.

El Peach Randomized Trial es un estudio multicéntrico, randomizado, que evaluó el tratamiento ambulatorio versus hospitalizado en pacientes con enfermedad inflamatoria pelviana. Este estudio incluyó a 831 mujeres de entre 14 y 37 años con una enfermedad inflamatoria pelviana leve a moderada. Las pacientes fueron randomizadas a dos terapias: una rama hospitalizada utilizando cefoxitin 2 g cada 6 ev, más doxiciclina 100 mg cada 12 horas ev por al menos 48 horas y luego doxiciclina 100 cada 12 horas vo hasta completar 14 días; y una rama ambulatoria que recibió cefoxitin 2 g im, más probenecid 1 g vo y doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 14 días. Los resultados evaluados fueron: tasa de embarazo, tiempo de embarazo, recurrencia de enfermedad inflamatoria pelviana, algia pélvica crónica y embarazo ectópico. Con un período de seguimiento promedio de 35 meses no se

encontró diferencia estadísticamente significativa en ningún resultado analizado.

Se deben hospitalizar a todas las pacientes con:

- Duda diagnóstica o que no se haya descartado una patología quirúrgica
- EIP severo o sospecha de ATO
- CEG importante
- VIH + o inmunodeprimidas
- Paciente embarazada
- Fracaso del tratamiento ambulatorio
- Paciente persiste febril 72 horas después de iniciado el tratamiento antibiótico
- Paciente no confiable o que viva en condiciones de ruralidad
- Náuseas o vómitos que impidan la vía oral
- Pacientes con deseo de fertilidad, en el caso que se tenga acceso a realizar una laparoscopía

El tratamiento antibiótico endovenoso se debe mantener por al menos 48 horas o 24 horas después de la mejoría clínica, luego de ese período se puede cambiar a tratamiento vía oral.

Existen diferentes regímenes recomendados y la CDC 2010 sugiere:

- **Régimen A:** Cefotetan 2 g ev, cada 12 horas o cefoxitin 2 g, cada 6 horas iv asociado a doxiciclina 100 mg cada 12 horas oral o iv. Se debe completar 14 días de tratamiento con doxiciclina 100 mg cada 12 horas vía oral y se puede agregar metronidazol o clindamicina oral a la doxiciclina. Se recomienda agregar alguno de estos si se trata de un ATO.
- **Régimen B:** es el más utilizado en Chile. Incluye el uso de clindamicina 900 mg cada 8 horas ev, asociada a gentamicina 5-7 mg/kg ev o im. El tratamiento debe completar con doxiciclina 100 mg, cada 12 horas o clindamicina 450 mg, cada 6 horas vía oral hasta completar 14 días.

Otro esquema con al menos un estudio randomizado incluye el uso de ampicilina/sulbactam 3 g cada 6 horas iv, asociado a doxiciclina 100 mg cada 12 horas oral o iv.

En relación al tratamiento ambulatorio, los esquemas recomendados por el CDC son: ceftriaxone 250 mg im, dosis única asociada a doxiciclina 100 mg cada 12 horas, al cual se le puede o no agregar metronidazol 500 mg c/12 horas hasta completar 14 días de tratamiento antibiótico oral.

El RCOG 2013 recomienda el mismo esquema que el CDC, pero sugiere agregar siempre metronidazol para asegurar una adecuada cobertura de anaerobios. Además, agrega el uso de ofloxacino 400 mg cada 12 horas asociado a metronidazol 500 mg cada 12 horas por 14 días.

### Tratamiento quirúrgico

No todas las pacientes con enfermedad inflamatoria pelviana son candidatas a tratamiento quirúrgico, y la mayoría de ellas resolverán su patología con tratamiento médico.

Existen diversos tipos de tratamiento quirúrgico, desde los conservadores que realizan solo aseo y drenaje hasta los tratamientos radicales que incluyen la histerectomía con salpingoofrectomía bilateral.

Asimismo, existen diferentes momentos y vías de abordaje en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad inflamatoria pelviana, los cuales se detallan a continuación:

**Tratamiento quirúrgico precoz.** Se realiza una laparoscopía quirúrgica dentro de las primeras 24 horas en la que se admite la paciente, con la intención primaria de una cirugía conservadora. En absceso tubo ovárico reciente, el o los anexos se encuentran por lo general escondidos detrás de asas intestinales aglutinadas y adheridas entre ellas y la pared posterior del útero, con descarga purulenta y exudado de fibrina. La intención quirúrgica es liberar las adherencias y limpiar la pelvis del exudado purulento, además de tomar cultivos.

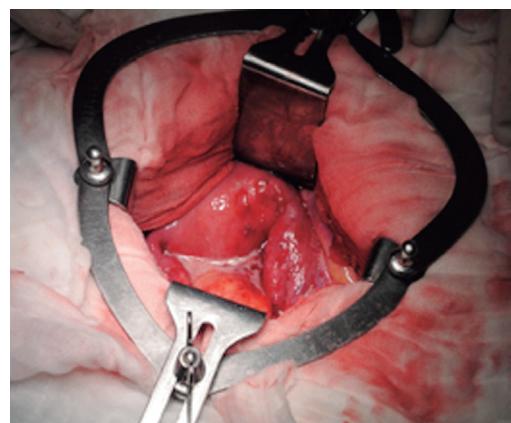
El balance de complicaciones versus beneficios se inclina hacia el enfoque quirúrgico precoz en casos seleccionados. Risk et al. realizaron un estudio randomizado donde se compara el tratamiento

médico versus la laparoscopía y concluyeron que la laparoscopía mejora en forma significativa los resultados de fertilidad a largo plazo.

Por lo tanto, se le debe realizar una laparoscopía a las paciente con diagnóstico no claro (por ejemplo, a pacientes con un cuadro clínico sin fiebre), con la presencia de síntomas atípicos o pacientes sin actividad sexual en los últimos seis meses. También se le debe realizar a pacientes con paridad no completa y recurrencia de enfermedad inflamatoria pelviana diagnosticada solo por clínica.

**Cirugía mediata.** Se refiere a aquella que se realiza dentro de las primeras 72 horas de realizado el diagnóstico. Son indicaciones quirúrgicas en este caso: shock séptico, absceso tubo ovárico roto (Figura 18-2), absceso > 8 cm y fracaso del tratamiento antibiótico, con persistencia de fiebre a las 72 horas de iniciado el tratamiento endovenoso.

**Figura 18-2. Absceso tubo-ovárico roto**



El tipo de tratamiento dependerá de la gravedad del cuadro, la extensión de la enfermedad y la edad de la paciente. Las alternativas incluyen aseo, salpingectomía, anexitomía o histerectomía con anexitomía. La vía de abordaje puede ser

por laparotomía o laparoscopía, con excepción de la peritonitis difusa donde hay que privilegiar la laparotomía.

**Cirugía diferida.** Se refiere a aquella cirugía realizada semanas después del diagnóstico. Se efectúa a aquellas pacientes con evolución insatisfactoria, persistencia del tumor pelviano, con reducción inferior a 50% de su tamaño, o algia pelviana o dispareunia profunda persistente por más de tres meses. El tipo de cirugía a realizar dependerá de nuevo del deseo de fertilidad y extensión de la enfermedad.

## SECUELAS

La enfermedad inflamatoria pelviana está asociada a importantes secuelas, la que a su vez dependen de la extensión de la enfermedad, el tiempo de latencia al inicio del tratamiento antibiótico y el número de episodios durante la vida.

Las secuelas incluyen:

- Dolor crónico, 5-18%
- E. ectópico, 4-15%
- Recurrencia, 15-25%
- Infertilidad, 17%

## CONCLUSIÓN

La enfermedad inflamatoria pelviana tiene un diagnóstico que no es sencillo, la clínica tiene poco rendimiento, aunque es nuestra principal arma diagnóstica. Se debe mantener un bajo umbral diagnóstico y terapéutico. El tratamiento

antibiótico debe considerar la microbiología y debe ser siempre de amplio espectro. No hay que olvidar que la precosidad del tratamiento influye en las secuelas.

## Lecturas recomendadas

- CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report MMWR. CDC. Dic, 2010. Vol. 89. No.RR-12. Disponible en [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov).
- Grimes DA. Intrauterine device and upper-genital-tract infection. Lancet. 2000; 356 (9234): 1013.
- Grimes DA, Schulz KF. Prophylactic antibiotics for intrauterine device insertion: a metaanalysis of the randomized controlled trialas. Contraception. 1999; 6057-6063.
- Jossens et al. Microbiology of Acute PID in 580 women at San Francisco General Hospital. Obstet Gynecol. 1994; 83: 989.
- Ness RB, Soper DE, Holley RL, Peripert J, Randall H, Sweet RL et al. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from de PID evaluation and clinical health (PEACH) randomized trial. American Journal of Octetrics and Gynecology. 2002; 186 (5): 929-937.
- Ovalle A. Epidemiología, resultados clínicos y costos del tratamiento del ATO, en un hospital público de Santiago. Rev Chil Obstet Ginecol. 2006. 73(6) 374-380.
- Rein DV, Kassler WJ, Irwin KL et al. Direct medical cost of pelvic inflammatory disease and its sequelae: decreasing but still substantial. Obstet Gynecol. 2000; 95: 397-402.
- Silva S. Infecciones en ginecología y obstetricia. Santiago: Editorial Mediterráneo; 2010.

# Capítulo 19

## EMBARAZO ECTÓPICO

MILENA ZAMBONI T. Y MAURICIO CUELLO F.

### INTRODUCCIÓN

Se define como embarazo ectópico a la implantación embrionaria fuera de la cavidad endometrial. Su incidencia se estima entre 1% y 2% de los embarazos, y constituye una causa importante de mortalidad materna durante el primer trimestre de la gestación.

El lugar más frecuente de localización del embarazo ectópico es la trompa de Falopio o trompa uterina (98%). En dicha localización, 80% se ubica en la ampolla, 12% en el istmo y 6% en la fimbria. Otras localizaciones menos comunes son: cornual/intersticial (2%), abdominal (1,4%), intraovárico (0,15%) y cervical (0,15%). En años recientes se ha incluido dentro de los embarazos ectópicos a los embarazos localizados en la cicatriz uterina producto de una cesárea anterior.

### FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo que se asocian a embarazo ectópico son aquellos que impiden o dificultan la migración normal del producto de la concepción en su tránsito a la cavidad endometrial.

Uno de los factores más importantes es el antecedente de cirugía pélvica, por el riesgo de generar adherencias que distorsionan la anatomía pélviana. Ejemplos que pueden generar un síndrome adherencial son la apendicectomía y en particular el antecedente de cirugía tubaria. De hecho si una paciente tiene antecedentes de una salpingoneostomía por hidrosalpinx su riesgo

de embarazo ectópico es de entre 2% y 18%. En el caso de una salpingostomía por embarazo ectópico previo existe un riesgo de entre 10% y 15% de repetir el cuadro.

Haber tenido un embarazo ectópico previo, independiente del tratamiento al cual fue sometida la paciente, aumenta de 7 a 10 veces el riesgo de embarazo ectópico frente a un nuevo embarazo.

Haber sufrido un proceso inflamatorio pélvico (PIP) aumenta 6 veces el riesgo de desarrollar este cuadro. Esto se debe tanto al daño directo del epitelio tubario producido por gérmenes causantes de estos cuadros (ejemplo, Chlamydia trachomatis) como el síndrome adherencial que generan. Mientras más grave es la infección y mientras más tarde se dé inicio al tratamiento antibiótico, mayor será la posibilidad de que queden secuelas.

Otro factor de riesgo asociado es el tabaquismo. Un consumo mayor a 20 cigarrillos al día aumenta 2 veces el riesgo. Tal incremento se debe a la toxicidad directa que tiene la nicotina sobre el peristaltismo y motilidad vibrátil de los cilios en el epitelio tubario.

En relación a los métodos anticonceptivos, tanto el uso de dispositivo intrauterino como algunas formas de esterilización quirúrgica se asocian a un mayor riesgo relativo, aunque no absoluto.

Otros factores de riesgo son la historia de infertilidad, el antecedente de infecciones de transmisión sexual y el antecedente de abortos provocados.

## DIAGNÓSTICO

La sospecha de embarazo ectópico se plantea en toda mujer en edad fértil, expuesta a riesgo de embarazo y que presenta un patrón de sangrado genital anormal, asociado o no a atraso menstrual. Cabe recordar que el embarazo ectópico constituye una de las tres causas de sangrado genital durante el primer trimestre del embarazo (metrorragia primer trimestre). Las otras dos son la amenaza de aborto y la enfermedad del trofoblasto.

Pilares en su diagnóstico son la anamnesis, el examen pelviano, la medición de niveles séricos hormonales (en particular la subunidad beta de la hormona gonadotropina coriónica [HCG]) y la ultrasonografía pelviana.

### Anamnesis

En la anamnesis de una paciente portadora de un embarazo ectópico se puede encontrar la sintomatología temprana clásica de una mujer embarazada, esto es, atraso menstrual, mastalgia, náuseas, etcétera.

La triada clásica descrita para esta condición incluye: alteración del ritmo menstrual (sangrado genital anormal o metrorragia, atraso menstrual o amenorrea), dolor hipogástrico y la palpación de un tumor anexial. Es importante destacar que la triada clásica aparece solo en etapas avanzadas del embarazo ectópico, es decir, próximo a la complicación. Por tanto, lo ideal es lograr anticipar su diagnóstico a la etapa previa de su aparición.

Es muy importante mencionar que el cuadro puede evolucionar de forma totalmente asintomática hasta el momento en que se produzca la rotura de la trompa. Dicha evolución está condicionada a la localización que el embarazo tiene al interior de la trompa de Falopio.

### Examen físico

En las etapas tempranas de su evolución el examen físico puede ser completamente normal.

Previo a la complicación, el único hallazgo detectable puede ser el sangrado vaginal, sin otras anomalías detectables al examen, lo cual puede confundirse con amenaza de aborto.

En etapas más avanzadas junto a la pesquisa de sangre en vagina será posible detectar, a la palpación, la presencia de un tumor anexial (que puede ser sensible o doloroso a la palpación bimanual y movilización uterina).

Ocurrida la rotura uterina o aborto tubario (expulsión de la cavidad pelviana de un embarazo ectópico por lo habitual localizado en la porción distal o fimbria de la trompa), y dependiendo de la magnitud del sangrado, podrá evidenciarse dolor abdominal o abdomen agudo (distensión abdominal y dolor a la palpación por rebote), por hemoperitoneo y signos de compromiso hemodinámico con ortostatismo, hipotensión arterial con o sin aparición de fiebre (producto de la reacción inflamatoria intraabdominal).

### Niveles hormonales

En la actualidad, la disponibilidad de test urinarios de HCG accesible al público ha permitido a las pacientes con sospecha de embarazo por atraso menstrual y expuestas al riesgo confirmar su diagnóstico. Sin embargo, tal método diagnóstico no es sinónimo de viabilidad de dicho embarazo. Así tampoco garantiza que al momento de la consulta médica exista confirmación clínica o a la ultrasonografía de una gestación viable intrauterina. Ello ha generado una nueva condición clínica denominada PUL (de *pregnancy of unknown location*, o en español: embarazo de localización incierta). Esto es, una paciente con test de embarazo (+) y una ultrasonografía no concluyente o negativa para gestación. Un embarazo de localización incierta puede evolucionar, ya sea a un embarazo normal intrauterino (34% a 40% de los casos), terminar en solo un embarazo bioquímico fallido (44% a 69% de los casos), embarazo ectópico (8 a 14% de los casos) o embarazo de localización incierta persistente (2% de los casos).

Frente a un embarazo de localización incierta y la sospecha de embarazo ectópico siempre se debe solicitar la cuantificación sérica seriada de la subunidad  $\beta$ HCG. Dicha cuantificación permitirá predecir la viabilidad del embarazo, la evolución potencial que un embarazo de localización incierta

pueda tener y establecer si el valor alcanzado supera el umbral de detección que las imágenes tienen, en particular la ultrasonografía, para la visualización de una gestación intrauterina.

Hoy el umbral de detección oscila entre  $\geq 1.500$  a  $2.000$  UI/L. Superado dicho umbral se espera que la ultrasonografía distinga entre un embarazo intrauterino y un embarazo ectópico. Cuando el valor de  $\beta$ HCG se encuentra por debajo de dicho valor, es necesario realizar una curva de seguimiento de  $\beta$ HCG que por lo habitual se repite a las 48 horas. Para un embarazo intrauterino viable es esperable un incremento aproximado de 66% (mínimo de 53%) a las 48 horas respecto del valor original. Un incremento mayor al 66% no descarta un embarazo ectópico, ya que 16% de estos pueden tener un incremento de esta magnitud. Por tanto, tal seguimiento debe continuarse hasta superar el umbral de detección mediante ultrasonografía. Por otra parte, un incremento menor al 66% no es patognomónico de un embarazo ectópico, ya que en 8% aún puede tratarse de un embarazo intrauterino. Es por ello que frente a incrementos insuficientes aún es recomendable repetir la medición antes de proceder a la interrupción.

Algunos autores usan la razón de  $\beta$ HCG a las 48 horas versus a las 0 horas o razón  $\beta$ HCG 48h/0h. Cuando la razón entre  $\beta$ HCGs es mayor a 1,66 con alta probabilidad se trata de un embarazo intrauterino. Cuando la razón es menor de 0,79, lo más probable es que se trate de un embarazo de localización incierta fallido. Al final cuando se encuentra entre 0,79 y 1,66 es probable que se trate de un embarazo ectópico.

Frente a un incremento adecuado o una razón mayor de 1,66, la conducta debe ser el seguimiento y repetir la ultrasonografía a los 7 a 14 días (dependiendo del valor inicial) en búsqueda de confirmar un embarazo intrauterino viable.

En aquellos casos en que la curva presente un descenso de más del 50% a las 48 horas de seguimiento, con probabilidad se trata de un embarazo no viable (aborto intrauterino o aborto tubario) y por tanto se puede mantener una conducta de

seguimiento expectante. Si tal es el caso, debe medirse en forma seriada la  $\beta$ HCG, cada 7 a 14 días hasta confirmar su negativización.

En aquellos casos con descenso de  $\beta$ HCG menor a 50% o un incremento menor a 66%, la probabilidad de un embarazo ectópico será alta, y por tanto el manejo y terapia dependerán del cuadro clínico que se asocie y los niveles de  $\beta$ HCG que tenga al momento de confirmar el cuadro.

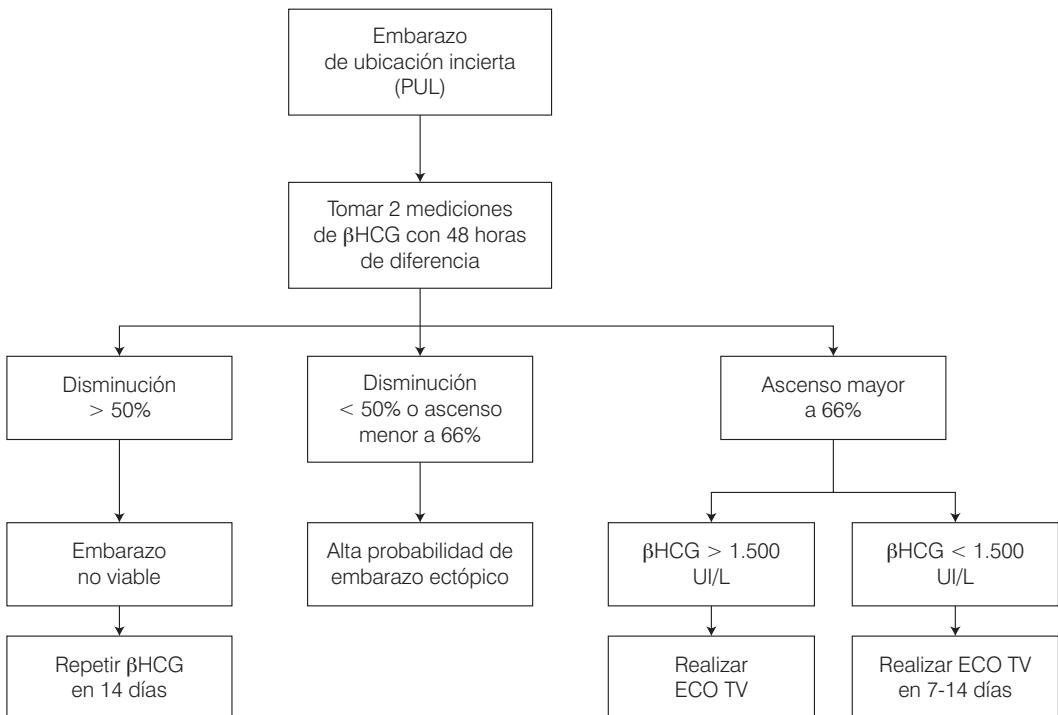
Otro marcador hormonal útil ante la sospecha de un embarazo de localización incierta o embarazo ectópico es la progesterona sérica y pueden usarse de manera complementaria a la  $\beta$ HCG. En un metaanálisis de cinco estudios que incluyó casi dos mil mujeres embarazadas, sintomáticas por dolor o sangrado genital, y con ultrasonografía no concluyente para gestación intrauterina, se estableció que una medición única  $< 5$  ng/ml predecía un embarazo no viable con una sensibilidad de 74,6% (95% CI 50,6-89,4%), especificidad de 98,4% (95% CI 90,9-99,7%), likelihood ratio positiva 45 (95% CI 7,1-289) y likelihood ratio negativo de 0,26 (95% CI 0,12-0,57). La medición de progesterona no distingue entre un aborto y un embarazo ectópico. Un valor inferior al corte es solo predictor de inviabilidad. Asimismo es importante señalar que la medición de progesterona no es útil en mujeres que reciban suplementación con esta hormona (Figura 19-1).

### Ultrasonografía transvaginal

Una ultrasonografía transvaginal que muestra un saco gestacional intrauterino, descarta casi por completo un embarazo ectópico. La excepción la constituye la presencia de un embarazo heterotópico (1 en 10.000 casos) donde junto a un embarazo intrauterino coexiste un embarazo ectópico.

Una ultrasonografía normal o la ausencia de una gestación intrauterina no confirman un embarazo ectópico. Su interpretación correcta requerirá siempre contrastar los hallazgos con los niveles séricos de  $\beta$ HCG que tenga la paciente.

En relación al endometrio en una paciente con embarazo ectópico es posible observar tres imágenes:

**Figura 19-1.** Diagrama de flujo para el estudio del embarazo de localización incierta (PUL)

1. ausencia de saco gestacional intrauterino, con niveles de  $\beta$ HCG sobre el umbral de detección;
2. la presencia de un endometrio engrosado (mayor a 8 mm); y
3. la presencia de un pseudosaco gestacional (especificidad de 80%).

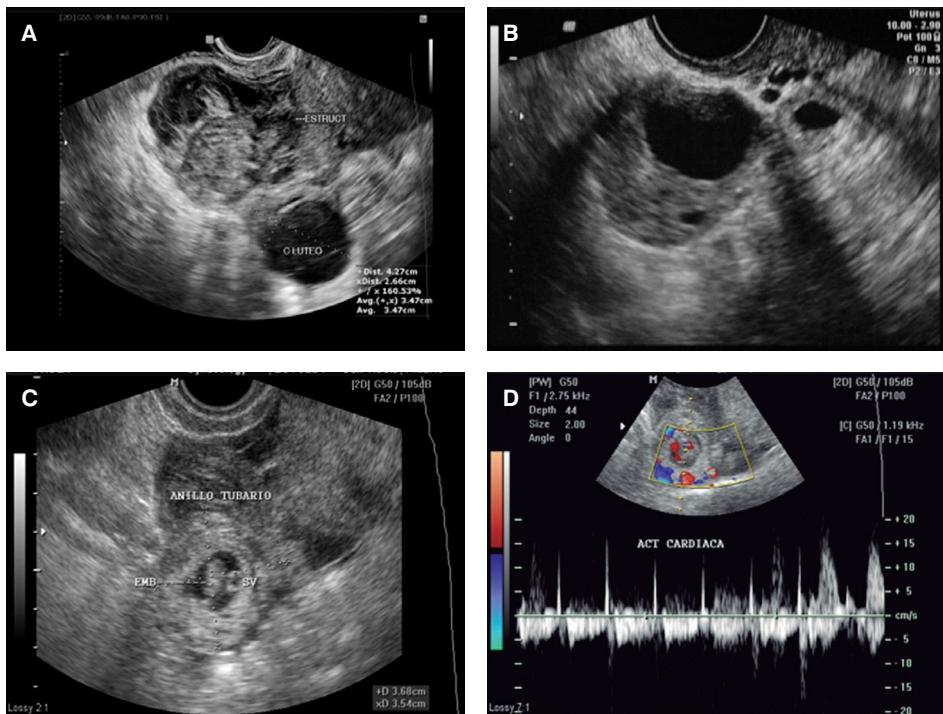
En la evaluación de la región anexial será posible observar:

- anexos normales cuando se trate de un embarazo tubario inicial o cuando la localización sea en otro sitio menos frecuente;
- una imagen sólida, heterogénea, de densidad intermedia, mal delimitada (especificidad, 85%);

- la presencia de un saco gestacional con saco vitelino o embrión vivo (en 7% de los embarazos ectópicos, especificidad 100%); y
- la imagen de un anillo tubario (visible en el 20% de los casos).

En la Figura 19-2 se muestran los hallazgos más característicos de la ultrasonografía transvaginal en la región anexial, en presencia de un embarazo ectópico.

Por último, en algunos casos es posible observar la presencia de líquido libre peritoneal (principalmente retrouterino o en fondo del saco de Douglas) en 38% de los embarazos ectópicos.

**Figura 19-2.** Hallazgos característicos de embarazo ectópico a la ultrasonografía transvaginal

A) tumor anexial complejo en relación a cuerpo lúteo; B) anillo tubario; y C-D) presencia de saco gestacional extrauterino con embrión vital.

## TRATAMIENTO

El tratamiento del embarazo ectópico tiene cinco objetivos principales:

1. Debe ser precoz, a fin de evitar la rotura tubaria (permitiría salvar la trompa afectada)
2. Adequado a la ubicación del embarazo ectópico
3. Ser proporcional a la gravedad del cuadro
4. Velar por preservar la vida de la paciente
5. Debe cuidar de mantener la fertilidad de la paciente

Las alternativas de tratamiento son tres: 1) manejo expectante; 2) tratamiento médico; y 3) tratamiento quirúrgico, el cual puede ser conservador o radical.

### Manejo expectante

El manejo expectante considera mantener a la paciente en observación estricta y activa hasta la resolución completa de su cuadro. Es indispensable una adecuada supervisión y seguimiento de la  $\beta$ HCG. Siempre se debe tener presente la posibilidad de que se complique durante dicho seguimiento y por ende la paciente debe ser instruida en forma debida sobre cuándo y dónde consultar de modo precoz.

El éxito del manejo expectante depende principalmente de los niveles de  $\beta$ HCG al momento del diagnóstico del embarazo ectópico. En los últimos años han aparecido dos estudios que apoyan su uso. El primero de ellos se trataba de un estudio multicéntrico que reclutó dos tipos

de pacientes. Un primer grupo de pacientes con embarazo ectópico cuya  $\beta$ HCG era menor a 1.500 UI/L y con seguimiento en plateau. Un segundo grupo con pacientes con sospecha de embarazo de localización incierta y una  $\beta$ HCG menor a 2.000 UI/L y en plateau. Para ambos casos se definió como  $\beta$ HCG estable o en plateau si no había, ya sea, incremento o descenso mayor a 50% entre el primer y cuarto día de seguimiento. Las pacientes fueron aleatorizadas a dos grupos, uno recibiendo una o más dosis de metotrexato (MTX) y otro con manejo expectante. Ambos grupos fueron estratificados se estratificaron según nivel de  $\beta$ HCG (< 1.000 vs 1.000 a 2.000 UI/L). Para el grupo de metotrexato, la dosis fue de 1 mg/kg, con un máximo de tres dosis adicionales si los niveles de  $\beta$ HCG no descendían al menos 15% durante el seguimiento semanal. Para el grupo en manejo expectante, solo se administró metotrexato cuando había alza en los niveles de  $\beta$ HCG. Independiente de la aleatorización inicial, el máximo de dosis fue cuatro. En ambos grupos, la cirugía se limitó a los casos sintomáticos con sospecha de complicación. El seguimiento con  $\beta$ HCG en ambos grupos se hizo hasta confirmar la negativización. Comparados los grupos, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la tasa de éxito de tratamiento entre grupos (76% versus 60%, RR 1,3, IC 95% 0,9 a 1,8). El 59% de las pacientes con manejo expectante logró negativizar la  $\beta$ HCG. Sin embargo, 28% de las pacientes de este grupo debió recibir metotrexato y 13% requirió de cirugía.

El segundo estudio evaluó la eficacia y seguridad del manejo expectante en mujeres con embarazo ectópico tubario en un modelo observacional prospectivo. Se incluyeron mujeres con ecografía sugerente de embarazo ectópico. Los criterios para el manejo expectante en dicho estudio fueron: la estabilidad hemodinámica con dolor abdominal leve, ausencia de hemoperitoneo a la ultrasonografía, un tamaño menor a 30 mm de diámetro, la ausencia de latidos cardiotetales y niveles de  $\beta$ HCG menores a 1.500 UI/L. La cirugía

se restringió a pacientes con dolor abdominal moderado o severo, inestabilidad hemodinámica o presencia de hemoperitoneo. Del total de mujeres ( $n = 333$ ) con diagnóstico de embarazo ectópico, 49,5% cumplió con los criterios para manejo expectante. De las pacientes manejadas de manera expectante, 71,2% no requirió de intervención alguna.

Basado en estos estudios, el manejo expectante constituye una alternativa razonable de manejo para el embarazo ectópico que cumple con los siguientes criterios: una  $\beta$ HCG baja (menor a 1.000-1.500 UI/L) o en descenso, que no esté complicado y que su tamaño no supere los 30 mm de diámetro.

Es importante recalcar que siempre se debe informar a la paciente de los riesgos del manejo expectante, de la posibilidad de resolución quirúrgica en un porcentaje de ellos y de la necesidad de seguimiento estricto con  $\beta$ HCG hasta la negativización de esta.

### Manejo médico

La droga de elección para el manejo médico es el metotrexato, una droga citotóxica que se une a la dehidrofolato (DHF) reductasa e inhibe el paso de dehidrofolato a tetrahidrofolato, necesario para la síntesis de nucleótidos de purina. Producto de ello se interfiere en la síntesis de DNA, haciendo inviable la replicación celular.

La dosis habitual es 50 mg/m<sup>2</sup> o 1 mg/kg, administrado por vía intramuscular.

Los requisitos necesarios para el uso seguro de metotrexato incluyen:

- Solicitar hemograma para descartar depresión medular
- Medir la función hepática y renal, dado que el metotrexato se metaboliza y excreta por estas vías
- Conocer el grupo sanguíneo de la paciente, ya que de tratarse de una paciente Rh negativa, debe administrarse immunoglobulina anti D

- Discontinuar los medicamentos que contengan ácido fólico en su formulación porque interfieren con la eficacia del metotrexato
- Previo a su indicación, se debe contar con una  $\beta$ HCG cuantitativa y una ultrasonografía transvaginal

Constituyen contraindicaciones absolutas para el manejo médico con metotrexato los siguientes:

- Inestabilidad hemodinámica de la paciente
- Abdomen agudo
- Falla renal, hepática o depresión medular

Constituyen contraindicaciones relativas, dado que disminuyen en forma considerable el éxito del manejo médico:

- La presencia de latidos cardiotetales positivos
- Un tamaño mayor de 4 cm
- Niveles de  $\beta$ HCG mayores a 5000 UI/L

A modo de ejemplo mostramos el protocolo de manejo de la American Society of Reproductive Medicine (ASRM). Dicha guía establece:

- Previo a iniciar tratamiento: tomar hemograma, grupo Rh/Coombs, función hepática y renal y  $\beta$ HCG cuantitativa
- **Día 1:** administración de metotrexato 50 mg/m<sup>2</sup> IM, administrar inmunoglobulina anti D si la paciente es Rh (-) y suspender ácido fólico.
- **Día 7:** medir  $\beta$ HCG y realizar ultrasonografía de control. Si la disminución de  $\beta$ HCG es menor del 15%, se debe administrar una segunda dosis.
- Continuar con medición semanal de  $\beta$ HCG hasta alcanzar valores menores a 15 UI/L.
- Ultrasonografía para confirmar remisión completa.

- En cualquier momento si hay aparición de dolor intenso, de abdomen agudo o hemoperitoneo ( $> 100$  ml), proceder a cirugía (laparoscopía).

## Manejo quirúrgico

El manejo quirúrgico es el tratamiento de elección para la paciente con embarazo ectópico complicado o sintomático. Debe ofrecerse también a aquellas pacientes que rechazan el manejo médico y a aquellas en que hay fracaso de este.

La vía de elección para el tratamiento quirúrgico es la laparoscopía.

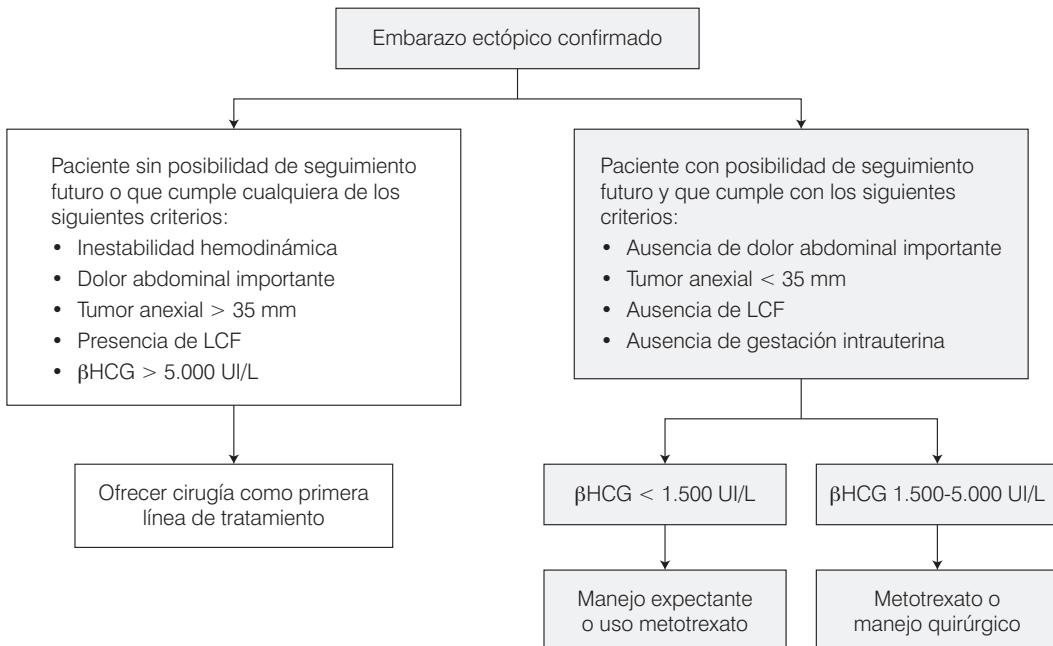
Existen dos alternativas de tratamiento quirúrgico: una conservadora y otra radical.

La opción **conservadora** contempla la salpingostomía lineal. Esta alternativa busca la extracción del trofoblasto y preservar la trompa afectada. Siempre que se opte por el manejo conservador, debe medirse los niveles de  $\beta$ HCG transcurridos 7 días desde la cirugía y repetir semanalmente hasta confirmar la negativización del marcador.

Cuando se opta por esta modalidad, siempre debe informarse que existe un porcentaje de ellas que requerirá de tratamiento adicional con metotrexato o con salpingectomía: 1 de cada 5 pacientes requiere tratamiento adicional.

La opción **radical** corresponde a la salpingectomía. Ella es de elección si la paciente no tiene otros factores de infertilidad asociados (trompa contralateral indemne). Se debe realizar salpingectomía si existe la evidencia de sangrado incontrolable en el sitio de implantación, si se trata de un embarazo ectópico recurrente en la misma trompa o si la paciente no tiene deseos de paridad futura.

En la Figura 19-3 se presenta un flujograma para el manejo del embarazo ectópico.

**Figura 19-3.** Flujoograma del manejo del embarazo ectópico

## FERTILIDAD FUTURA POSTRATAMIENTO

En los últimos años, han sido publicados dos estudios que evalúan la fertilidad posterior a tratamiento médico o quirúrgico. El primero de ellos, llamado Demeter, es un estudio multicéntrico aleatorizado que incluyó pacientes con embarazo ectópico confirmado mediante ultrasonografía ( $n = 407$ ), tratado ya sea con metotrexato, salpingostomía o salpingectomía. En específico en este estudio, las pacientes fueron aleatorizadas en dos ramas según el nivel de actividad del embarazo ectópico y de acuerdo al *score* de Fernández. Este *score* contempla seis ítems:

1. Edad gestacional
2. Dolor abdominal
3. Niveles de  $\beta\text{HCG}$
4. Niveles de progesterona

5. Presencia de hematoma tubario
6. Tamaño del hematosálpinx y hemoperitoneo

La primera rama del estudio incluyó embarazos ectópicos menos activos ( $\text{score} < 13$ , sin compromiso hemodinámico,  $n = 210$ ). Estas pacientes fueron aleatorizadas a salpingostomía lineal asociado a metotrexato postoperatorio ( $n = 97$ ) versus metotrexato de uso exclusivo ( $n = 110$ ).

La segunda rama incluyó embarazos ectópicos activos ( $\text{score} > 13$  o con sospecha clínica de rotura,  $n = 230$ ). Las pacientes fueron aleatorizadas a salpingostomía lineal asociado a metotrexato postoperatorio ( $n = 101$ ) versus salpingectomía exclusiva ( $n = 98$ ).

Para cada uno de los grupos contemplados en las ramas, se evaluó la fertilidad como tasa

de embarazos a los dos años del tratamiento inicial.

Para la primera rama no se observó diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones. Las tasas de embarazo a los dos años, 67% para metotrexato exclusivo comparado con 71% para salpingostomía lineal seguida de metotrexato ( $HR = 0,85$ , 95% IC 0,59-1,22).

Para la segunda rama, tampoco se observó diferencia entre las intervenciones. Las tasas de embarazo a los dos años fueron de 70% para salpingostomía lineal, seguida de metotrexato comparado con 64% para salpingectomía ( $HR = 1,06$ , 95% CIC 0,69-1,63). La recidiva de embarazo ectópico entre grupos no se comparó en términos estadísticos. Para el grupo de salpingostomía lineal seguida de metotrexato fue de 8-9% y de 12,5% para el grupo de salpingectomía.

El segundo estudio es el European Surgery in Ectopic Pregnancy (ESEP). Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, conducido en mujeres con embarazo ectópico, confirmado por laparoscopía y con trompa contralateral de aspecto sano. Estas pacientes fueron pacientes aleatorizadas a salpingectomía o salpingostomía. El resultado primario a evaluar fue el número de embarazos futuros producto de la concepción natural dentro de los 36 meses de ocurrida la cirugía. Los resultados secundarios evaluados incluyeron la presencia de trofoblasto activo persistente y la recurrencia de embarazo ectópico. El estudio fue ciego solo para los investigadores y diseñado con intención de tratamiento inicial. De un total de 446 mujeres, 251 fueron sometidas a salpingostomía y 231 a salpingectomía. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (60,7% para el grupo salpingostomía versus 56,2% para el grupo salpingectomía), con una razón de tasas de fecundidad de 1,06 (95% IC 0,81 a 1,38). En relación a los resultados secundarios, la persistencia de trofoblasto fue más frecuente en el grupo salpingostomía (7% vs. < 1%; RR

15, 95% IC 2,0 a 113,4). No hubo diferencia en relación a la recurrencia de embarazo ectópico entre los grupos (8% para el grupo salpingostomía y 5% para el grupo salpingectomía, RR 1,6, 95% IC 0,8 a 3,3). Sin embargo, es importante señalar que 20% de las pacientes primariamente aleatorizadas a salpingostomía fueron tratadas mediante salpingectomía por hemorragia persistente desde el lecho tubario.

Tomando en cuenta ambos estudios es posible plantear que para mujeres que reciben tratamiento médico o quirúrgico bien indicado para el caso particular, la fertilidad futura pareciera ser similar entre las tres modalidades estudiadas.

## CONCLUSIONES

Frente a todo embarazo inicial siempre se debe sospechar y descartar un embarazo ectópico, en especial en mujeres con factores de riesgo. La mejor certeza diagnóstica se alcanza asociando la medición secuencial de los niveles de  $\beta$ HCG y el uso de ultrasonografía transvaginal.

De confirmarse un embarazo ectópico no complicado, siempre se debe discutir las alternativas terapéuticas con la paciente. Frente a un embarazo ectópico complicado el tratamiento debe ser quirúrgico por vía laparoscópica.

## Lecturas recomendadas

- Fernandez H, Capmas P, Lucot JP et al. Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. Human Reproduction. 2013; 28: 1247-1453.
- Mavrelos D, Nicks H, Jamil A et al. Efficacy and safety of a clinical protocol for expectant management of selected women diagnosed with a tubal ectopic pregnancy. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2013; 42: 102-107.
- Mol F, van Mello NM, Strandell A et al. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. The Lancet. 2014; 383, 1483-1489.

- Seeber B. (2012) What serial hCG can tell you, and cannot tell you, about an early pregnancy. *Fertility and Sterility*. 2012; 98 (5), 1074-1077
- Van Mello NM, Mol F, Opmeer BC et al. (2012) Diagnostic value of serum hCG on the outcome of pregnancy of unknown location: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2012; 18: 603-617.
- Van Mello NM, Mol F, Verhoeve HR et al. Methotrexate or expectant management in women with an ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location and low serum hCG concentrations? A randomized comparison. *Human Reproduction*. 2013; 28: 60-67.
- Verhaegen J, Gallos ID, van Mello NM et al. Accuracy of single progesterone test to predict early pregnancy outcome in women with pain or bleeding: meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2012; 345: e6077.

## Capítulo 20

# MIOMAS UTERINOS

M. FERNANDA GARRIDO O. Y CRISTIAN POMÉS C.

## INTRODUCCIÓN

Los miomas uterinos son los tumores ginecológicos más frecuentes, con una prevalencia de entre 70% y 80% en mujeres de 50 años. La distribución en los diferentes grupos etarios responde a los cambios hormonales propios del ciclo vital de una mujer; no han sido descritos en mujeres premenárgicas y de modo ocasional durante la adolescencia. Presentan un *peak* a los 40 años y generalmente regresan después de la menopausia.

En un estudio estadounidense que incluyó a 95.061 mujeres, entre 25 y 44 años, la incidencia de miomas uterinos fue de 8,9/1.000 mujeres blancas y de 30,9/1.000 mujeres negras. En el estudio de histerectomías, se encontraron miomas en 77% de las piezas operatorias.

En muchos de los casos, son asintomáticos y solo constituyen un hallazgo al examen ginecológico o en ecografías de rutina. Sin embargo, entre 20% y 50% de los miomas uterinos pueden ser sintomáticos e impactar en forma significativa en la calidad de vida de la mujer durante su etapa reproductiva, en el ámbito sexual, desarrollo laboral, relaciones interpersonales y familiares.

Su tratamiento produce un importante impacto económico. En la actualidad es la principal indicación de histerectomía en mujeres en edad fértil en el mundo, siendo 30% de las causas de histerectomías en las mujeres de cualquier edad en Canadá.

## FISIOPATOLOGÍA

Los miomas uterinos son neoplasias benignas monoclonales del músculo liso del miometrio y están compuestas de miofibroblastos dispuestos en gran cantidad de matriz extracelular que se rodean por una fina pseudocápsula de tejido areolar que comprime las células musculares.

Los eventos iniciadores de esta neoplasia son aún desconocidos, aunque se cree que son multifactoriales. Existiría una predisposición genética, factores ambientales y de crecimiento que juegan un rol en el proceso de fibrosis y angiogénesis involucrados en el crecimiento y formación de los miomas uterinos. Todos estos cambios llevan a una vía final común, que es la alteración de la estructura y función del endometrio, con cambios histológicos y de su vasculatura identificables en úteros miomatosis.

Los miomas responden a hormonas y los estrógenos parecen promover su crecimiento. Las concentraciones locales de estrógenos han demostrado ser más altas en miomas que en el miometrio subyacente, con probabilidad por una mayor concentración de aromatasas y la respuesta a hormonas parece ser superior en miomas submucosos que en miomas subserosos.

Las células proliferan a una tasa moderada y su crecimiento depende de la producción ovárica de estrógenos y progesterona, razón por la cual la mayoría disminuyen su tamaño después de la menopausia.

El estradiol induce la producción de receptores de progesterona por medio de receptores de estrógeno alfas. Los receptores de progesterona son esenciales para la respuesta del mioma a la progesterona secretada por los ovarios. Por lo tanto, la progesterona y su receptor son indispensables para el crecimiento del tumor, incrementando la proliferación celular y su sobrevida, facilitando la formación de matriz extracelular. En ausencia de progesterona y sus receptores, el estradiol y los receptores de estradiol alfa son insuficientes para el crecimiento de los miomas.

Los cambios en la vascularización uterina también están presentes, con un incremento del número de arteriolas, vénulas y ectasia venosa. El factor de crecimiento angiogénico fibroblástico tipo 2 y su receptor están aumentados de modo significativo en pacientes con miomas uterinos. Otros factores que se encuentran aumentados son los profibróticos como el TGF-beta (factor transformador de crecimiento tipo beta) y el GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos).

## FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para el desarrollo de miomas uterinos son:

- **Raza afroamericana:** el riesgo dos a tres veces mayor que mujeres de raza blanca. Además, presentan sintomatología más severa y precoz que estas, con una mayor tasa de histerectomías y a menor edad por esta causa. La etiología de este aumento de riesgo es desconocida.
- **Nuliparidad:** se ha descrito que uno o más embarazos sobre las 20 semanas y edad precoz del primer embarazo son factores protectores, mientras que los intervalos gestacionales prolongados aumentan el riesgo.
- **Menarquia precoz:** la menarquia antes de los 10 años se relaciona con un aumento del riesgo de desarrollar miomas. Se cree que es por la precoz exposición hormonal.

- **Historia familiar de miomas uterinos:** hay estudios que sugieren una predisposición familiar y genes específicos involucrados.

Otras condiciones clínicas que impresionan aumentar el riesgo de miomas incluyen hipertensión arterial, obesidad, diabetes, alto consumo de carnes rojas y deficiencia de vitamina D. El tabaco ha sido reconocido como un factor protector mientras que el uso de anticonceptivos orales combinados no han demostrado afectar el crecimiento de los miomas e incluso el uso de progestágenos de depósito disminuyen su aparición.

## CLASIFICACIÓN

Los miomas pueden ser únicos o múltiples, y variar en tamaño, localización y perfusión.

Según su localización se dividen en cuatro grupos. En la actualidad, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) propone un sistema de subclasificación (Figuras 20-1 y 20-2).

- **Submucosos** (FIGO tipo 0, 1 y 2): se proyectan a la cavidad uterina. Según el grado de protrusión se subdividen en tipo 0, si es completamente intracavitario; tipo 1, si tiene menos del 50% en el miometrio; y tipo 2, si tiene más de 50% en el miometrio.
- **Intramurales** (FIGO tipo 3, 4 y 5): ocupan el espesor del miometrio. Pueden ser lo suficientemente grandes para abarcar toda la pared y deformar la serosa uterina o la cavidad endometrial.
- **Subserosos** (FIGO tipo 6 y 7): se proyectan sobre la serosa uterina. Pueden ser pediculados o sésiles, y ocupar áreas como el ligamento ancho, denominándose miomas intraligamentarios.
- **Cervicales** (FIGO tipo 8): se localizan de preferencia en el cuello más que en el cuerpo uterino.

**Figura 20-1.** Sistema FIGO de subclasificación de miomas uterinos

S-Submucoso	0	Intracavitario pediculado
	1	< 50% intramural
	2	≥ 50% intramural
O-Other	3	100% intramural, contacta el endometrio
	4	Intramural
	5	Subseroso ≥ 50% intramural
	6	Subseroso < 50% intramural
	7	Suberoso pediculado
	8	Otro (cervicales, ligamentosos, etc.)
Miomas híbridos (impactan la endometrio y la serosa uterina)	Los números se separan por un guión. Por convención, el primero se refiere a la relación con el endometrio y el segundo a la relación con la serosa uterina.	
Ejemplo: 2-5	Submucoso y subseroso, cada uno con menos de la mitad de su diámetro en el endometrio y cavidad peritoneal, respectivamente.	

**Figura 20-2.** Aspecto macroscópico (A) y a la Resonancia magnética (B) de los miomas uterinos en sus distintas localizaciones

## SÍNTOMAS Y SIGNOS

Algunos de los síntomas más frecuentes son: sangrado uterino anormal, masa o presión pélvica, dolor pélvico y alteración de la fertilidad.

**Sangrado uterino anormal.** Se presenta como alteración de la cantidad, denominado hipermenorrea, o de la duración del sangrado menstrual, denominado menorragia. No es causa de alteraciones de la frecuencia menstrual ni de sangrado intermenstrual, conocido como metrorragia, en cuyo caso debe descartarse una patología endometrial. Una excepción lo constituyen los miomas submucosos que se pueden presentar en ocasiones con metrorragia. Afecta hasta 30% de las pacientes, aunque el mecanismo por el cual se produce es desconocido. El incremento de la superficie endometrial, alteraciones vasculares uterinas e interferencia con la hemostasia endometrial y alteraciones moleculares de factores angiogénicos han sido propuestos.

El sangrado en exceso es el causal de las principales complicaciones que acarrea esta patología, principalmente anemia ferropriva, ausentismo laboral y afección global de la calidad de vida. El sangrado varía según las características de los miomas, siendo la más relevante la localización. Así los miomas uterinos submucosos son los que se presentan con mayor hipermenorrea y anemia secundaria, seguidos por los miomas intramurales y por último los subserosos, que por lo habitual no presentan alteraciones menstruales.

**Masa o presión pélvica.** Se caracterizan por provocar una sensación de presión pélvica o síntomas obstructivos según la localización del mioma. Si comprometen la vía urinaria, pueden manifestarse con aumento de frecuencia o urgencia miccional, dificultad de vaciamiento vesical y de manera infrecuente con una obstrucción ureteral que lleve a una hidroureteronefrosis. Cuando comprometen el tracto gastrointestinal, principalmente por compresión rectal, pueden

generar constipación, dolor lumbar y disquecia. Estos síntomas se presentan en pacientes con miomas de gran tamaño.

**Dolor pélvico.** Se identifican tres entidades de dolor pélvico relacionado con la presencia de miomas uterinos. La dismenorrea, dolor cíclico que se manifiesta durante la regla, es más frecuente en pacientes con miomas uterinos, en particular en aquellas con hipermenorrea asociada. La dispareunia o coitalgia, dolor durante la actividad sexual, se ha relacionado con la presencia de miomas uterinos anteriores o fúndicos, aunque no es completamente clara su asociación. Al final, el dolor de tipo agudo se puede presentar en miomas complicados, como la torsión de miomas pediculados o degeneración miomatosa. Algunos signos sugerentes de estas complicaciones son fiebre leve a moderada, sensibilidad uterina a la palpación, leucocitosis o signos peritoneales. Suelen ser manifestaciones transitorias, autolimitadas de días a pocas semanas de duración, con buena respuesta a antiinflamatorios no esteroidales (AINES).

**Alteración de la fertilidad.** Se presenta con detalle a continuación.

## DIAGNÓSTICO

Se sospecha en base a los síntomas y examen físico, confirmándose con imágenes.

Al examen pélvico bimanual, por lo usual se identifica un útero aumentado de tamaño, móvil, de superficie irregular y consistencia incrementada. Es importante completar el examen con la evaluación de los anexos y cuello uterino para descartar patologías asociadas. En ocasiones es posible visualizar a la especuloscopía miomas uterinos submucosos prolapsados a través del canal endocervical. Habitual se manifiestan con sangrado y dolor hipogástrico agudo por la distensión del cuello uterino.

En la actualidad, el uso de imágenes se considera una herramienta necesaria para la confirmación diagnóstica y la evaluación preoperatoria de los miomas uterinos, en especial en cirugías conservadoras. Algunas de ellas se consiguen con los siguientes aparatos:

**Ultrasonido.** Ha demostrado ser una herramienta adecuada, rápida, segura y costo-efectiva en la evaluación del tamaño, número y localización de los miomas, y es la técnica diagnóstica más utilizada. Aunque es operador dependiente, puede identificar miomas desde los 4 a 5 mm de diámetro, con una sensibilidad del ciento por ciento para detectar miomas en úteros menores a 10 semanas. Sin embargo, la evaluación ultrasonográfica puede resultar subóptima cuando son miomas múltiples, debido a la sombra acústica que generan, principalmente para la apropiada evaluación del compromiso endometrial. En estos casos, la variación interobservador es mayor con la ecografía que con otros métodos de imágenes, como la resonancia magnética.

Otras características identificables por la ecografía es la calcificación de los miomas uterinos, fenómeno que sigue al proceso de necrosis de un mioma. Las áreas calcificadas se observan como grumos o áreas hiperecogénicas incluidas en el mioma o incluso puede no ser visible el tejido que las contiene.

**Histerosonografía.** Consiste en una ecografía con infusión de suero en la cavidad endometrial, que mejora la caracterización de los miomas submucosos en relación al compromiso de la pared uterina y del grado de protrusión a la cavidad endometrial. Cuenta con las ventajas de la ultrasonografía y ha demostrado ser superior al ultrasonido y equivalente a la histeroscopía en la evaluación del compromiso endometrial. Su principal problema radica en el 1% de riesgo de infección y las molestias que genera la infusión de la solución salina intraútero.

**Resonancia magnética.** Ha sido bien estudiada para la evaluación de miomas uterinos, en especial para el mapeo de miomas y el estudio de penetración endometrial de los miomas submucosos. Se considera el método más confiable de evaluación comparado al ultrasonido transvaginal, histerosonografía e histeroscopía. Tiene una sensibilidad del ciento por ciento y una especificidad de 91%, considerando la biopsia de la pieza operatoria como la prueba de referencia. Sus principales inconvenientes son el alto costo y la baja disponibilidad. Se reserva principalmente para el estudio preoperatorio de cirugías que impresionan complejas, ya sea porque pretenden conservar la fertilidad o hay estructuras vecinas comprometidas. Otra ventaja de esta técnica es que ayuda en el diagnóstico diferencial con leiomiosarcomas.

**Histerosalpingografía.** Es un examen solicitado con frecuencia para evaluar la permeabilidad tubaria y anatomía de la cavidad uterina en mujeres en estudio por infertilidad. Sin embargo, tiene una sensibilidad de 50% y valor predictivo positivo de 26% para la identificación de lesiones intrauterinas, por lo que no puede descartar la presencia de un mioma submucoso que distorsione la cavidad uterina. No es útil para la identificación de miomas intramurales o subserosos.

#### Puntos a destacar:

- La clasificación de los miomas y su compromiso endometrial es clave en mujeres con infertilidad.
- La evaluación de los miomas submucosos debe incluir el tamaño, localización, grado de invasión endometrial y grosor de miometrio en la serosa uterina.
- La combinación de histeroscopía con ultrasonido transvaginal o histerosonografía son las modalidades de elección para su evaluación.

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Se deben descartar aquellas patologías causantes del aumento del tamaño uterino y sangrado uterino anormal. Entre ellas, las más relevantes son la adenomiosis, adenomiomas, tumores adenomatoideos, embarazo, hematometra, sarcomas uterinos y cáncer de endometrio.

## FERTILIDAD

Los miomas uterinos son con frecuencia diagnosticados durante el estudio de una pareja infértil. Donnez reporta que entre 5% y 10% de las mujeres con infertilidad tiene uno o más miomas; sin embargo, cuando todas las otras causas de infertilidad se descartan, esta cifra cae al 1% o 2% de las mujeres.

No hay estudios con un diseño apropiado que permitan relacionar de modo directo los miomas uterinos con la infertilidad, pero existe alguna evidencia de impacto negativo. Por este motivo se recomienda no posponer el embarazo en mujeres portadoras de miomas uterinos, evitando que se sumen la edad y otros factores que afecten de manera negativa a la fertilidad. Por otra parte, dado que la relación es controversial, no se recomienda el tratamiento profiláctico de miomas uterinos asintomáticos en mujeres con deseo de paridad para evitar complicaciones del embarazo, y antes de consignar los miomas como causa de infertilidad en una pareja, debe completarse el estudio para descartar otros posibles factores.

Se han postulado múltiples hipótesis sobre el efecto de los miomas uterinos sobre la fertilidad y el riesgo de abortos. Algunos estudios de perfusión han mostrado un menor flujo a los miomas que al miometrio adyacente, y así también el flujo de las arterias uterinas de úteros con miomas es diferente al de úteros sin miomas. Estos factores, sumados a un probable ambiente inflamatorio y alteración hormonal local, podrían impedir la adecuada implantación embrionaria.

Otra hipótesis es la alteración de la contractilidad uterina provocada por los miomas, la que interferiría con la interacción entre espermios

y ovocitos, o con la migración embrionaria, en particular en úteros con múltiples o grandes miomas que provoquen una distorsión de la cavidad uterina.

Seis revisiones sistemáticas o metaanálisis han sido publicados entre el 2001 y 2010 que evalúan el impacto de los miomas sobre la fertilidad. Los resultados generales muestran que las mujeres con miomas tienen una disminución de su fertilidad. La sola presencia de los miomas, independiente de su localización, disminuye de modo significativo la tasa de implantación y embarazo en curso (RR, 0,821; IC, 95% 0,722 a 0,932,  $P = 0,002$  y RR 0,849; IC, 95% 0,734 a 0,982,  $P < 0,03$ , respectivamente). El impacto del número y tamaño de los miomas no ha sido aclarado. No obstante, el éxito reproductivo parece tener relación con la ubicación del mioma.

Todas las revisiones sistemáticas y metaanálisis concluyen que los miomas subserosos parecen no tener impacto sobre la fertilidad. Por su parte, en los estudios disponibles, los miomas submucosos con compromiso de la cavidad endometrial muestran un impacto negativo en las tasas de implantación (RR, 0,283; IC 95% 0,123 a 0,649,  $P = 0,003$ ), embarazo clínico (RR, 0,363; IC 95% 0,179 a 0,737,  $P = 0,005$ ), aborto (RR 1,678; IC 95% 1,373 a 2,051,  $P = 0,022$ ), y recién nacido vivo o embarazo en curso (RR 0,318; IC 95% 0,119 a 0,850,  $P < 0,001$ ).

En la actualidad el mayor debate reside en el impacto que ejercen los miomas intramurales sobre la fertilidad. Los metaanálisis más recientes de buena calidad muestran un impacto negativo sobre las tasas de implantación y de embarazo clínico en curso (RR, 0,684; IC 95% 0,587 a 0,796,  $P < 0,001$  y RR 0,810; 0,696 a 0,941,  $P = 0,006$ , respectivamente), pero menor al que muestran los miomas submucosos. Aunque pocos estudios lo reportaron, no hubo impacto sobre las tasas de embarazo en curso y recién nacido vivo.

Al analizar los ciclos con fertilización *in vitro*, la mayoría muestra un impacto negativo en las tasas de recién nacido vivo en las transferencias realizadas a úteros con miomas uterinos. En

estudios que involucran histeroscopía como herramienta de evaluación de la cavidad uterina, los miomas intramurales solo afectan las tasas de implantación embrionaria. El tamaño de los miomas no mostró diferencias, pero cabe destacar que la mayoría incluyó pacientes con miomas intramurales menores a 5 cm.

Otra forma de esclarecer el impacto de los miomas uterinos sobre la fertilidad es evaluar si las tasas de concepción aumentan posterior a su remoción, al contrario de su manejo expectante. Aunque no hay un gran estudio, un metaanálisis de pequeños estudios sobre el efecto de la miomectomía por histeroscopía en miomas submucosos, muestra beneficio en la tasa de embarazos clínicos versus el manejo expectante (RR, 2,034, IC 95% 1.081 a 3.826, P = 0,028). Despues de la miomectomía, las tasas de embarazo se vuelven similares a las mujeres con infertilidad pero sin miomas. No hubo efectos beneficiosos con miomectomías de miomas intramurales o subserosos.

Un estudio clínico randomizado publicado evalúa el efecto de la miomectomía en pacientes infériles y mostró similares resultados al metaanálisis. Descubrió el efecto positivo de la miomectomía de miomas subserosos en las tasas de embarazo espontáneo, sin efecto en miomectomías de miomas intramurales o subserosos en comparación a aquellas pacientes sin cirugía.

Hay que tener en consideración que la resección quirúrgica de los miomas se asocia al desarrollo de adherencias pélvicas e intrauterinas, por lo que cualquier potencial beneficio de su resección puede ser minimizado por la alteración de la integridad uterina que genera la cirugía.

A la fecha, no hay estudios sobre la forma óptima de evaluar un mioma uterino en pacientes con infertilidad, así como tampoco si toda mujer con infertilidad debe poseer un estudio completo de la cavidad uterina. Estos son los principales motivos por los cuales no se ha logrado clarificar del todo la relación entre miomas uterinos e infertilidad y el impacto de su tratamiento en la concepción.

### Puntos a destacar:

- En mujeres con infertilidad se deben clasificar adecuadamente los miomas, en especial el compromiso endometrial.
- Los miomas subserosos no parecen impactar la fertilidad.
- El impacto de los miomas intramurales sobre la fertilidad permanece incierto, parece ser un impacto menor, en particular cuando no hay compromiso endometrial.
- Los miomas submucosos afectan la fertilidad con menores tasas de implantación, embarazo clínico, embarazo en curso y recién nacido vivo, y mayores tasas de aborto. Deben ser manejados por histeroscopía, en particular los menores de 5 cm. Si son de mayor tamaño, también puede realizarse, pero requerirá un mayor número de sesiones y un cirujano experimentado.

## EMBARAZO

Se estima que la prevalencia de miomas en el embarazo de hasta 18% en mujeres afroamericanas, 8% en mujeres blancas y 10% en mujeres hispanas.

La mayoría de los estudios muestran que los miomas permanecen estables o incluso disminuyen su tamaño durante el embarazo. En un reporte del 2011, que incluyó a 171 mujeres embarazadas con miomas uterinos, el ultrasonido postparto reveló que 36% de las mujeres no tenían miomas identificables, mientras que 79% de las restantes persistía con los miomas, aunque con un menor tamaño.

Respecto al efecto de los miomas sobre el embarazo, un metaanálisis publicado el 2008, encontró un aumento del riesgo de distocia de posición (OR, 2,9; IC 95% 2,6 a 3,2), parto por cesárea (OR, 3,7; IC 95% 3,5 a 3,9) y parto prematuro (OR, 1,5; IC 95% 1,3 a 1,7).

El 2010 se publicó otro estudio que incluyó 72.000 embarazos que reportaban un leve aumento del riesgo, todos menores al 2%, de presentar placenta previa, parto prematuro antes de las 34 semanas y óbito fetal.

De forma tradicional se postula que los miomas uterinos no deben ser operados durante el embarazo debido al aumento del riesgo de sangrado no controlado, a excepción de los miomas uterinos pediculados complicados, que pueden requerir cirugía cuando hay mala respuesta al tratamiento analgésico. Sin embargo, hay series de casos que muestran miomectomías al momento del parto por cesárea sin aumentos significativos de la morbilidad, por lo que es una opción a considerar en escenarios clínicos determinados y la paciente debe ser advertida de una posible transfusión por caída de la hemoglobina y los efectos desconocidos que tiene este procedimiento a largo plazo sobre la fertilidad.

La miomectomía de rutina postparto en paciente con miomas uterinos sintomáticos durante el embarazo, que luego son asintomáticos cercanos al parto, no está recomendada.

## TRATAMIENTO

La necesidad y elección de una intervención debe ser individualizada en la situación clínica.

En pacientes cuya indicación quirúrgica son los síntomas urinarios, se debe realizar un estudio urológico completo destinado a descartar otras posibles causas de los síntomas previo a la cirugía por miomas.

### Manejo médico

El manejo médico actual apunta a la respuesta que presentan los miomas al estímulo hormonal y todas las terapias se orientan a regular el efecto del estrógeno y la progesterona sobre los miomas uterinos. Sin embargo, no hay ningún agente farmacológico que sea curativo, por lo que su rol se limita en lo fundamental al control de los síntomas, a la reducción del tamaño del mioma o de las pérdidas sanguíneas asociadas a esta patología. Hasta ahora, la terapia farmacológica ha demostrado una eficacia limitada y diversos efectos adversos. Algunas nuevas terapias que actuán a nivel de receptores y genes están siendo investigadas.

**Miomas uterinos asintomáticos.** La mayoría de los miomas son asintomáticos y constituyen un hallazgo usual en ecografías ginecológicas. Como son tumores benignos cuyo diagnóstico es clínico y no requiere de confirmación histológica en la mayoría de los casos, pueden mantenerse en seguimiento clínico o de imágenes. Hay casos de progresión y regresión de la enfermedad, por lo tanto mientras sean asintomáticos no requieren tratamiento y la terapia profiláctica para evitar futuras complicaciones no está recomendada.

**Miomas uterinos sintomáticos.** El principal objetivo en el tratamiento de los miomas uterinos es el alivio sintomático. El tipo de tratamiento será individualizado, basado en aspectos como el tipo y severidad de los síntomas, tamaño y localización de los miomas, edad de la paciente y deseo de paridad futura.

**Manejo expectante.** Hay evidencia de estudios prospectivos de regresión de miomas uterinos de 6 meses a 3 años de seguimiento entre 7% y 40% de los casos o reducción de su tamaño, más frecuentemente observada en el período postparto y posterior a la menopausia. Esto justifica la posibilidad de manejo expectante en mujeres con síntomas leves. La paciente debe ser evaluada al inicio con un examen ginecológico completo y una ecografía ginecológica para determinar las características de los miomas. Luego en forma anual, evaluar la progresión de los síntomas y solicitar hemograma y nueva evaluación con ecografía si la paciente ha notado cambio en los síntomas o cambios del patrón de sangrado.

Una especial atención deben recibir las pacientes postmenopáusicas con uso de terapia de reemplazo hormonal (TRH), en las cuales los síntomas pueden no desaparecer como es esperado en el resto de las mujeres menopáusicas no usuarias de esa terapia. Al respecto, una revisión sistemática de cinco estudios clínicos randomizados mostró que esta terapia hormonal se asocia al crecimiento de los miomas uterinos, pero que rara vez este crecimiento se relaciona

con la aparición de síntomas nuevos, por lo que la presencia de miomas no constituye una contraindicación para su uso.

**Terapia farmacológica.** Hay poca evidencia basada en estudios clínicos randomizados sobre la efectividad del tratamiento farmacológico de los miomas uterinos sintomáticos. En términos generales, las pacientes con síntomas leves presentan una mejoría de los síntomas hasta en 75% de los casos con tratamiento médico, en especial cuando el síntoma principal es el sangrado uterino. Sin embargo, hasta 60% de ellas necesitará de una cirugía en el plazo de 2 años.

**Anticonceptivos orales combinados.** Son indicados por lo usual a estas pacientes con discreta eficacia. Son en particular útiles en pacientes con sangrados abundantes asociados a otros problemas coexistentes como la dismenorrea y la oligoanovulación. Sin embargo, no hay evidencia que apoye su empleo para disminuir los síntomas de masa.

Se recomienda dar una prueba terapéutica con el uso de anticonceptivos orales combinados antes de una terapia más invasiva, evaluando la respuesta en un período corto. El mecanismo por el cual actuaría el anticonceptivo oral combinado sería la atrofia endometrial. No hay formulaciones que hayan demostrado ser superiores a otras, por lo que frente a una falla de respuesta no se justifica cambiar el tipo de anticonceptivos.

Por lo tanto, la presencia de miomas no es una contraindicación para el uso de anticonceptivos orales combinados, pueden ser útiles el manejo del sangrado uterino anormal a corto plazo e incluso prevenir el desarrollo de nuevos miomas.

**Progestágenos puros.** Naturales o sintéticos, presentan una acción dual sobre el crecimiento de los miomas. Mientras la progesterona natural aumenta el factor de crecimiento epidermal, también inhibe el factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1). Además, provocan un *down regulation* de los receptores de estrógenos y progesterona de los miomas uterinos, y afectan su crecimiento.

**Progestinas puras orales, inyectables o implantes.** Sean naturales o sintéticas producen atrofia endometrial, lo que mejora los síntomas asociados al sangrado uterino anormal entre 25% y 50% durante su uso. No obstante, una revisión sistemática mostró que el lynestrenol fue menos efectivo que el leuprolide en reducir el tamaño de los miomas de hasta 16 semanas, así que no se recomienda como tratamiento en mujeres premenopáusicas para este fin.

Respecto al uso de dispositivo intrauterino medicado con levonorgestrel, algunos estudios observacionales y revisiones sistemáticas avalan su uso para el manejo del sangrado uterino anormal, mostrando una disminución del volumen del sangrado y una mejoría del hematocrito, tanto en pacientes con o sin miomas, aunque no muestra una reducción significativa del volumen de los miomas. La FDA en la actualidad lo aprueba para el manejo de la menorragia en pacientes con miomas uterinos. Un estudio clínico randomizado que compara el dispositivo intrauterino medicado con anticonceptivos orales combinados para el tratamiento de los miomas uterinos, mostró la misma tasa de falla, pero mayor efectividad con el dispositivo intrauterino medicado. La única excepción para su uso serían las pacientes con miomas uterinos submucosos susceptibles de resección histeroscópica.

**Agonistas de GnRh.** Son considerados la terapia médica más efectiva para el tratamiento de los miomas uterinos. Al inicio el agonista genera un incremento en la producción y liberación de gonadotrofinas *flare up* que generan un *down regulation* de los receptores de gonadotrofinas, dejando a la paciente en un estado de hipogonadismo hipogonadotrófico similar a la menopausia. La mayoría de las mujeres caen en amenorrea, disminuyen su anemia y reducen el tamaño del útero entre 35% y 60%, a los tres meses desde el inicio de la terapia. Desafortunadamente, estos efectos beneficiosos son transitorios y se reinstalan con rapidez una vez que se discontinúa el tratamiento. Además, los efectos adversos

derivados del hipoestrogenismo que genera la utilización de agonistas de GnRh suelen afectar la calidad de vida de las pacientes. Entre los más importantes, destaca la pérdida de masa ósea que se hace significativa al año de uso y comúnmente es el motivo por el cual no se emplean a largo plazo. Se estima que al discontinuar la terapia no se logra la recuperación completa de la masa ósea perdida, que puede llegar al 6% en 12 meses. Otros efectos adversos referidos por las pacientes son bochornos, sequedad vaginal, artralgias, alteraciones del sueño y el ánimo, entre otros.

Para minimizar los efectos adversos a largo plazo, fundamentalmente osteoporosis y bochornos, se utiliza terapia de apoyo con estrógenos y progesterona de bajas dosis, equivalentes a las usadas en la de reemplazo hormonal de la postmenopáusica, iniciadas una vez logrado el *down regulation* de los receptores, que requiere al menos tres semanas, necesario para que se produzcan los efectos clínicos deseados, amenorrea y reducción del tamaño uterino. Si la terapia de apoyo afecta los resultados deseados debe ser discontinuada. La terapia de apoyo con tibolona, reduce efectivamente los efectos adversos, sin disminuir los efectos beneficiosos.

Por lo descrito anteriormente, el rol de los agonistas GnRh en la actualidad se remite a su uso preoperatorio, en pacientes seleccionadas, por no más de 3 a 6 meses para mejorar el escenario quirúrgico; por ejemplo, en casos de deseo de paridad o miomas de gran tamaño, y corrección de la anemia si está presente.

La necesidad de utilizar un agonista de GnRh preoperatorio debe estar bien justificada, basándose en que la reducción del tamaño uterino o del mioma permita un cambio de conducta –por ejemplo, de la vía operatoria–, que beneficie de modo significativo a la paciente.

En forma extraordinaria los agonistas pueden ser empleados en pacientes cercanas a la menopausia para alivio sintomático o en pacientes con alguna condición médica aguda que contraindique una cirugía.

Las alternativas de agonistas de GnRh disponibles son:

- Acetato de leuprolide, inyección intramuscular, 3,75 mg al mes o 11,25 mg cada 3 meses.
- Acetato de goserelina, inyección subcutánea de 3-6 mg al mes o implante subcutáneo de 10,6 mg cada 3 meses.
- Acetato de nafarelina, spray nasal, dos veces al día.

**Antagonistas de GnRh.** Tienen similares resultados clínicos que los agonistas, con la ventaja de tener mínimos síntomas asociados al estímulo inicial que producen los agonistas. Sin embargo, no hay preparaciones con dosis adecuadas y de larga acción que permitan su uso para el manejo de miomas. En la actualidad, su empleo está confinado a la inducción de ovulación con dosis inyectadas en forma diaria y no presentan contraindicación para su utilización en pacientes con miomas uterinos en terapias de reproducción asistida.

**Moduladores selectivos de los receptores de progesterona y las antiprogestinas.** Esta terapia se basa en que la progesterona actuaría como un factor estimulador del crecimiento de los miomas uterinos, tan o más potente que los estrógenos. El principal riesgo con su uso es la hiperplasia o cáncer endometrial. Los estudios han reportado hiperplasia entre 0% y 63% de las usuarias, sin casos de hiperplasias con atipias o cáncer. Al respecto, el grupo de patólogos del NIH, de Estados Unidos, describió un nuevo patrón histológico endometrial en el seguimiento a largo plazo de las usuarias de moduladores selectivos de los receptores de progesterona (MSRP) que simulan una hiperplasia. Sin embargo, los estudios moleculares sugieren que estos cambios no son los típicos de la progresión a patología endometrial maligna.

**Mifepristona, RU-486.** Es el modulador selectivo de los receptores de progesterona más estudiado. Un metaanálisis publicado el 2013, de 11 estudios

clínicos randomizados, con 780 mujeres premenopáusicas con miomas uterinos sintomáticos, concluyó que la mifepristona reduce de modo significativo el volumen uterino, de los miomas y alivia los síntomas asociados. La reducción del tamaño de los miomas uterinos es de 26% a 74%, resultados comparables a los obtenidos con los agonistas GnRh, pero con un aumento del tamaño más lento posterior a la suspensión de la terapia. Se recomienda una dosis de 2,5 mg al día por 3 a 6 meses, la que no aumentaría el riesgo de hiperplasia endometrial con atipias. En la actualidad no está apoyada por la FDA para el tratamiento de miomas sintomáticos y no hay presentaciones farmacológicas en las dosis necesarias para este fin.

**Acetato de ulipristal.** Es un modulador selectivo de los receptores de progesterona que inhibe la ovulación, pero que genera un pequeño impacto en los niveles de estradiol séricos. Tiene efectos antiproliferativos en las células de los miomas y en el endometrio. Un estudio clínico randomizado, que comparó los efectos del acetato de ulipristal versus placebo, mostró una reducción del volumen de los miomas uterinos de 21,2% y 12,3% con 5 mg y 10 mg, por 13 semanas, respectivamente, mientras que el grupo placebo tuvo un crecimiento del tamaño de los miomas de 3% ( $p < 0,001$ ). Además, las pacientes presentaron mejoría significativa de los síntomas asociados con el tratamiento. Otro estudio clínico randomizado, que lo compara con agonistas de GnRh, mostró tasas de amenorrea de 90% y 98% con dosis de 5 mg y 10 mg, en forma respectiva, versus 89% con leuprolide. Aunque las tasas son similares, el grupo con ulipristal logró amenorrea entre 5 y 7 días versus 21 días para leuprolide, con menor frecuencia de bochornos. Es inferior a leuprolide en reducir el volumen uterino, 20% de reducción para ulipristal versus 47% para leuprolide. No tuvieron diferencias en los niveles de hemoglobina para ambos grupos al final del tratamiento.

Un estudio reciente investigó la eficacia y seguridad del uso de ulipristal a largo plazo para

el tratamiento de miomas uterinos sintomáticos, administrando cursos intermitentes de 10 mg de ulipristal, seguidos por noretindrona (NETA) 10 mg al día o placebo según randomización. El estudio mostró que la noretindrona no afecta el volumen de los miomas ni la histología endometrial, mientras que el ulipristal mantuvo su efectividad en el control del sangrado y la reducción del volumen de los miomas. Su efecto persistió por más de 6 meses posterior a la finalización del tratamiento.

El esquema de ulipristal más utilizado es la administración oral diaria de 5 a 10 mg por 13 semanas. Se comercializa en Chile de manera reciente, en presentaciones de tabletas de 5 mg, pero su principal inconveniente es el alto costo del tratamiento.

**Raloxifeno, modulador selectivo de los receptores de estrógenos.** Es una droga no esteroidal que se une a los receptores de estrógenos que funcionan como agonista o antagonista según el tejido donde actúe. Es usado para prevenir y tratar las recurrencias de cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos. Es el modulador selectivo de los receptores de estrógenos más estudiado en el tratamiento de los miomas uterinos, pero no ha demostrado efectos clínicos beneficiosos claros en mujeres premenopáusicas, por lo que no se recomienda para este propósito. Además, podría incrementar el riesgo de trombosis venosa.

**Fulvestrant, antagonista de los receptores de estrógenos.** Promueve el *down regulation* y la degradación de los receptores de estrógenos. Sin embargo, no es tan efectivo como el agonista GnRh goserelina en reducir el tamaño uterino, de los miomas uterinos ni para inducir amenorrea.

**Inhibidores de la enzima aromatasa.** Como el letrozol, anastrozol y exemestano han mostrado resultados promisorios en cuanto a la reducción de tamaño de los miomas y sintomatología asociada. Se ha evidenciado, en cultivos celulares de miomas uterinos una sobreexpresión de aromatasa

P450 con una síntesis de estradiol suficiente para acelerar su propio crecimiento. Los inhibidores actuarían bloqueando esta síntesis e impidiendo su crecimiento. La evidencia de su efectividad proviene de pequeñas series de casos. Un estudio clínico randomizado mostró una reducción del volumen de los miomas de 46% después de 12 semanas de tratamiento. Aún se requiere mayor evidencia para recomendar su empleo fuera del ámbito de la investigación y establecer la duración de la respuesta y costo-efectividad. Su principal ventaja es que ha mostrado menores efectos adversos que las otras terapias hormonales descritas y rápido inicio del efecto.

**Agentes antifibrinolíticos.** Estos agentes antifibrinolíticos como el ácido tranexámico, derivado sintético de la lisina, son usados para el manejo de las menorragias o hipermenorreas ideopáticas, con buenos resultados al ser comparados con placebo. Hay evidencia que en pacientes con sangrado uterino anormal y miomas uterinos su utilización también es beneficioso al reducir la cuantía del sangrado, aunque no hay datos sobre el alivio sintomático o mejoría de calidad de vida. Uno de los potenciales efectos adversos es el aumento del riesgo de trombosis, pero los estudios con mejores niveles de evidencia no lo han reportado, por lo que se considera seguro para el uso.

**Antiinflamatorios no esteroidales.** En pacientes con miomas pueden disminuir el volumen del sangrado, aunque con menor efectividad que el ácido tranexámico, danazol o dispositivo intrauterino con levonorgestrel (DIU-LNG). Su rol principal es el manejo de la dismenorrea asociada.

**Danazol.** Un esteroide 19 nor-derivado, con acción androgénica y progestativa, produce amenorrea en la mayoría de las pacientes, disminuyendo la anemia asociada al sangrado uterino anormal por miomas. Ha mostrado reducir el tamaño de los miomas uterinos entre 20% y 25%. No hay estudios clínicos randomizados que muestren

su eficacia versus placebo y otros tratamientos. Su efectividad ha sido evaluada en estudios de cohorte a corto plazo, menos de tres meses, y se desconoce la respuesta a largo plazo. Los efectos adversos son numerosos, como aumento de peso, calambres, disminución del volumen mamario, acné, hirsutismo, bochornos, cambios de ánimo y depresión, por lo que no se recomienda como tratamiento.

Otro esteroide androgénico como la gestrizona produce amenorrea y reducción del tamaño uterino, efecto que perdura hasta por 18 meses posterior a la suspensión del medicamento. No está disponible en Estados Unidos.

La terapia médica para miomas uterinos no es una alternativa de tratamiento en la población infértil. Esto debido a su asociación con la supresión de la ovulación, reducción de la producción de estrógenos o alteración del nivel de receptores de estrógenos y progesterona que de manera potencial afectan el desarrollo endometrial y la implantación embrionaria.

#### **Puntos a destacar:**

- No hay ningún tratamiento médico que haga desaparecer los miomas uterinos.
- En caso de miomas asintomáticos, no hay razón para considerar tratamiento médico.
- El tratamiento médico tiene como único objetivo el alivio sintomático relacionado con los miomas uterinos.
- El tratamiento médico para el sangrado uterino anormal, asociado a los miomas uterinos, en orden decreciente de recomendación según el nivel de evidencia es el uso de dispositivo intrauterino con levonorgestrel, análogos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRh), moduladores selectivos de los receptores de progesterona (MSRP), anticonceptivos orales combinados o progestinas puras y danazol.
- El tratamiento médico para pacientes con síntomas de masa pélvica asociada a miomas incluye el uso de MSRP y análogos de GnRh.

- La primera línea de tratamiento para miomas uterinos submucosos no es el manejo médico por si solo, sino que debe ser asociado a un manejo quirúrgico.

## Manejo quirúrgico

**Miomectomía.** La miomectomía es una alternativa para mujeres que no han completado su paridad o que por diferentes motivos prefieren conservar su útero. También es realizada en mujeres con infertilidad inexplicada y presencia de miomas uterinos (Tabla 20-1). Aunque es una terapia efectiva para tratar el sangrado uterino anormal y los síntomas de presión pélvica, tiene el gran inconveniente de la recurrencia de los miomas, estimado en 15%, aunque no todas las recurrencias ecográficas serán sintomáticas. Las pacientes deben estar informadas de la posibilidad de la persistencia de algunos síntomas y la necesidad de histerectomía que es hasta de 10% entre 5 y 10 años post miomectomía. Aquellas pacientes que deseen conservar la fertilidad, deben ser advertidas del riesgo de rotura uterina durante un embarazo futuro y la cirugía debe ser considerada a la hora de definir la vía de parto.

Aunque la miomectomía permite la preservación uterina, las pérdidas sanguíneas y el tiempo operatorio superan a los de la histerectomía; sin embargo, el riesgo de lesión ureteral es menor. Además, se les debe advertir a las pacientes la eventual necesidad de realizar una histerectomía al momento de la miomectomía por eventuales complicaciones hemorrágicas.

Las miomectomías pueden ser realizadas por laparotomía, laparoscopía, histeroscopía o una combinación de técnicas. La vía de abordaje dependerá del número, tamaño y localización de los miomas, así como también de la experiencia del operador. De especial importancia es la realización preoperatoria de un mapeo de miomas con imágenes para guiar de modo dirigida la cirugía.

**Miomectomía histeroscópica.** La miomectomía histeroscópica es el procedimiento de elección para la resección de miomas intracavitarios, ya

**Tabla 20-1. Indicaciones para miomectomía**

Síntomas que interfieran con la calidad de vida en mujeres que deseen conservar su útero
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sangrado uterino anormal</li> <li>• Síntomas urinarios compresivos</li> <li>• Dolor o presión pélvica</li> </ul>
Infertilidad y abortos recurrentes, una vez excluidas otras causas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miomas que distorsionen la cavidad uterina, sintomáticos o asintomáticos</li> </ul>
Eventos adversos en embarazos previos

que es el procedimiento quirúrgico menos invasivo para realizar una miomectomía. Es más efectivo para pacientes con miomas submucosos completamente incluidos en la cavidad endometrial (tipo 0), o con al menos 50% de su volumen que se protruyen en la cavidad (Tipo I).

Aquellos miomas con menos de 50% que se protruyen en la cavidad (tipo II) son más difíciles de resecar en un solo acto quirúrgico y podrían requerir más de una intervención, debido al riesgo de absorción excesiva de fluido hipo-osmolares usados como medios de distención, que conducen a sobrecargas de volumen e hiponatremia; y al riesgo de perforación uterina. En términos ideales debe existir una distancia de 5 mm entre la cápsula del mioma y la serosa uterina para evitar complicaciones.

Tradicionalmente, se recomienda que los miomas resecados por histeroscopía sean menores a 4-5 cm para obtener resultados óptimos.

La miomectomía histeroscópica ha demostrado ser efectiva para el tratamiento del sangrado uterino anormal en cinco series que incluyeron a 1.422 mujeres. La tasa de falla varió entre 14,5% y 30% en 3 a 4 años de seguimiento.

La incidencia de adherencias intrauterinas posterior a una miomectomía histeroscópica se estima en 7,5%. Se ha utilizado terapia adyuvante postoperatoria con estrógenos por 4 a 8 semanas, el empleo de un dispositivo intrauterino o sonda

Folley pediátrica por una semana para evitar el desarrollo de adherencias, aunque hay poca evidencia que apoye su uso.

El uso de energía bipolar y la colocación de gel antiadherente con ácido hialurónico en la cavidad uterina podrían reducir el riesgo de sinequias uterinas.

**Miomectomía abdominal.** Se utiliza para la resección de miomas subserosos o intramurales. Clásicamente es realizada por laparotomía y de modo más reciente con laparoscopía tradicional o asistida con robot.

Las ventajas del abordaje laparoscópico versus la laparotomía son pérdidas sanguíneas menores, menor dolor postoperatorio, menos complicaciones, recuperación más rápida y mejores resultados estéticos. Sin embargo, la miomectomía laparoscópica se asocia a mayores tiempos quirúrgicos, necesidad de equipo especializado y un cirujano altamente entrenado. El número y tamaño de los miomas resecables por laparoscopía parecen estar limitados principalmente por la habilidad del cirujano. La sutura en múltiples capas y la identificación y resección de miomas pequeños puede ser un desafío. La miomectomía de miomas en ubicaciones complejas como en el segmento uterino podrían presentar más complicaciones que el abordaje por laparotomía. Especial consideración se debe tener en miomas mayores a 10 cm o miomas múltiples que pueden alargar en forma significativa el tiempo operatorio por laparoscopía, frente a lo cual un abordaje abierto es preferible.

La integridad de la sutura del útero postmiomectomía no ha sido evaluada a cabalidad. La rotura uterina en embarazos subsecuentes es un evento raro y no necesariamente hay una contraindicación absoluta para un parto vaginal en estas pacientes. Las roturas han sido relacionadas con la ausencia de cierre en múltiples capas en miomas intramurales profundos o al uso excesivo del electrobisturí.

Aunque no hay evidencia de buena calidad, se sugiere esperar seis meses después de una

miomectomía para intentar el embarazo, ya que es el tiempo necesario para la adecuada reparación del tejido dañado.

Un metaanálisis de seis estudios clínicos randomizados concluyó que las tasas de complicaciones mayores, tasas de embarazo, resultado de embarazos y recurrencia de miomas postmiomectomía no mostró diferencias según la vía de abordaje, laparoscópica o por laparotomía.

Una alternativa menos invasiva a la laparotomía convencional es el abordaje por minilaparotomía, que tiene las ventajas de menor sangrado, dolor e ileo postoperatorio y menor estadía hospitalaria al ser comparada con laparoscopía.

La laparoscopía asistida por robot para miomectomías ha sido asociada a un incremento de los tiempos operatorios y pérdidas sanguíneas comparadas con la laparoscopía tradicional. Hay pequeños reportes de casos de embarazos posteriores a miomectomías asistidas por robots. No se considera superior a la laparoscopía tradicional para patología benigna y se asocia a un aumento significativo de los costos.

**Ablación endometrial.** La ablación endometrial es una alternativa en pacientes con paridad cumplida para el manejo del sangrado uterino anormal asociado a los miomas uterinos. Puede ser realizada en conjunto a una miomectomía histeroscópica. Como los miomas intramurales y subserosos no presentan cambios con esta técnica, los síntomas de presión sí están presentes, y con probabilidad no tendrán mejoría.

Una de las dificultades técnicas del procedimiento es que algunos de los dispositivos utilizados para realizar la ablación han sido diseñados para cavidades uterinas normales y no para aquellas con irregularidades. Cuando el mioma submucoso es menor de 3 cm es posible realizar la ablación con microondas, pero en miomas de mayor tamaño se debe utilizar el asa con punta redonda.

Los estudios han mostrado una disminución de la tasa de amenorrea en pacientes con úteros mayores a 9 cm, independiente de la presencia de miomas submucosos o intramurales.

El riesgo de una segunda cirugía posterior a la ablación endometrial es de 8% a 6 años de seguimiento.

**Miolisis por radiofrecuencia.** Se refiere a la coagulación térmica laparoscópica de los miomas utilizando una guía de ultrasonido transcutánea a través de una incisión de 2 mm, dirigida por laparoscopía hacia la superficie del mioma. Permite tratar un mioma a la vez, idealmente menores de 8 cm. Es considerada más fácil que una miomectomía, ya que no requiere suturas. No obstante, al solo producir una destrucción localizada del tejido sin reparación, aumenta el riesgo de formación de adherencias y rotura uterina durante el embarazo. No hay datos de seguimientos a largo plazo.

Un ensayo clínico multicéntrico evaluó esta técnica para el tratamiento de miomas uterinos y mostró una rápida recuperación, alto grado de satisfacción de las pacientes, mejoría de la calidad de vida y alivio efectivo de los síntomas asociados. Tuvo una reducción de 45% del tamaño de los miomas y una reducción de las pérdidas sanguíneas de 38% a un año de seguimiento.

**Oclusión de las arterias uterinas.** La oclusión de los vasos uterinos vía laparoscópica o vaginal ha sido propuesta como una alternativa a la embolización de las arterias uterinas, pero con limitada experiencia. En la actualidad, la embolización sería preferible a la oclusión laparoscópica.

**Histerectomía.** Es el tratamiento definitivo para los miomas uterinos, produce alivio completo de los síntomas y evita las recurrencias. Se recomienda en casos seleccionados, como mujeres con sangrado uterino anormal agudo que no responden a las otras terapias, mujeres con paridad cumplida con comorbilidades como endometriosis, adenomiosis, neoplasia intraepitelial cervical, etcétera, mujeres con fracaso del tratamiento quirúrgico conservador previo y aquellas con síntomas severos con miomas múltiples y deseo de resolución definitiva.

En pacientes con miomas subserosos, pediculados o miomas submucosos, la histerectomía y sus riesgos asociados supera al riesgo de procedimientos menos invasivos con buenos resultados para este tipo de miomas como la miomectomía laparoscópica e histeroscópica respectivamente.

La única indicación de histerectomía en mujeres con miomas uterinos asintomáticos es la presencia de grandes miomas uterinos en la postmenopausia sin terapia de reemplazo hormonal, que hace sospechar un leiomiosarcoma, aunque el riesgo es bajo.

La vía operatoria, ya sea por laparotomía, laparoscopía o vía vaginal debe basarse en la experiencia y entrenamiento del cirujano, prefiriendo las opciones menos invasivas. Las ventajas de una histerectomía total o subtotal son cuestionables y hasta ahora los estudios clínicos randomizados no han mostrado diferencias en cuanto a la función sexual o urinaria entre ambos procedimientos. Sin embargo, hay menores pérdidas sanguíneas y menores complicaciones con la histerectomía subtotal, principalmente en relación al daño vesical. El riesgo de cáncer de cuello uterino, que desalienta este enfrentamiento, es de 0,005% luego de tres Papanicolaou normales, pero aun así las pacientes deben continuar en su programa de tamizaje habitual. Hasta 20% de estas mujeres puede presentar sangrado cíclico menstrual proveniente del cuello remanente, cifras que puede ser reducidas con la conización cervical al momento de la histerectomía.

## Radiología intervencional

La embolización de las arterias uterinas es una opción mínimamente invasiva realizada por radiólogos intervencionales y que consiste en la inyección de agentes oclusores en una o ambas arterias uterinas, para manejar los síntomas relacionados con los miomas uterinos, en mujeres que deseen conservar su útero y no requieren la cirugía para mejorar su fertilidad. Se ha reportado una reducción del tamaño de los miomas entre 30% y 46%, y alivio de los síntomas de compresión y reducción del sangrado a corto plazo en

90% de las mujeres tratadas. En seguimientos de 5 a 7 años, estos efectos perduran en 75% de las mujeres.

La tasa de complicaciones durante la hospitalización es un 3% aproximado y la tasa de histerectomías debido a complicaciones de la embolización es menor al 2% a 3 meses. La tasa de amenorrea es menor a 5% en mujeres bajo los 45 años, en quienes no se han demostrado alteraciones hormonales posteriores al procedimiento.

La tasa de histerectomía por falla de la técnica o recurrencia es entre 13% y 28% a cinco años de seguimiento, según los diferentes estudios. La satisfacción de las pacientes evaluada a dos años es similar a la obtenida con histerectomía por laparotomía.

Una revisión sistemática de estudios clínicos randomizados concluyó que las mujeres sometidas a una embolización de las arterias uterinas tienen menor estadía hospitalaria, menos dolor y retorno al trabajo más precoz que aquellas con histerectomía o miomectomía. Sin embargo, tienen una mayor tasa de consultas posteriores y readmisiones hospitalarias. Los úteros de gran tamaño, mayores a 20 semanas, no tienen respuesta clínica significativa, y el tamaño uterino es el principal factor de falla del tratamiento. Los miomas subserosos o submucosos únicos tendrían mejor respuesta con cirugía que con esta técnica.

Un estudio clínico randomizado que comparó mujeres con embolización de las arterias uterinas versus miomectomía mostró menores tasas de embarazo y mayores tasas de aborto en el primer grupo, por lo que no se considera la mejor alternativa en pacientes que deseen conservar la fertilidad.

Las complicaciones reportadas con mayor frecuencia posterior a una embolización de las arterias uterinas son descarga vaginal y fiebre, 4%; falla de la embolización de ambas arterias, 4%; y síndrome postembolización, 2,9%. Se concluye que las complicaciones mayores son menores con este procedimiento que con cirugía, aunque se asocia a mayores costos y reintervenciones futuras.

El tratamiento con ultrasonido focalizado guiado por resonancia magnética es una alternativa terapéutica de reciente aparición, aprobada por la FDA para el tratamiento de miomas uterinos en mujeres premenopáusicas con o sin deseos de fertilidad futura. No está indicado para miomas que sean resecables por histeroscopía ni para aquellos calcificados. Es una técnica termoablativa, no invasiva transcutánea, ambulatoria, que consiste en converger múltiples ondas de ultrasonido en un pequeño volumen de tejido y provocar la destrucción térmica de dicho tejido bajo visualización por resonancia en tiempo real. Este enfoque es una de sus principales debilidades, ya que las ondas convergen al centro del tejido del mioma, mientras que el patrón de crecimiento de los miomas es principalmente periférico. Algunas limitantes de la técnica son el tamaño del mioma, aunque no está claro el punto de corte, la vascularización y los puntos de acceso, por ejemplo, frente a la interposición de la vejiga o intestino, entre otros factores.

Las series de casos con esta técnica varían entre 51 y 359 pacientes con buenos resultados a corto plazo. La complicación descrita con mayor frecuencia es la quemadura cutánea en el área de aplicación, 7%, y un caso de perforación intestinal.

Los estudios muestran una reducción del tamaño de los miomas entre 37% y 40%, y sugieren que sea realizado en miomas menores de 10 cm, menos de cinco miomas y úteros sin adenomiosis para optimizar los resultados.

La mejoría sintomática se observa desde los 3 meses posteriores al procedimiento y se mantiene estable a seguimientos de 24 a 36 meses. Los mejores resultados se observan en mujeres donde se logró la ablación completa de los miomas. Los efectos adversos disminuyen a mayor experiencia del operador, independiente de la extensión del procedimiento. Aunque se trata de un procedimiento lento y costoso, hay menor morbilidad asociada y tiempos de recuperación cortos.

A la fecha hay reportes de casos y una serie de embarazos posterior a este procedimiento. La serie de casos reporta 54 embarazos en 51

mujeres, con una tasa de parto vaginal del 64%, peso promedio de nacimiento de 3,3 kg y 9% de complicaciones placentarias que fueron relacionadas con las cirugías uterinas previas al procedimiento termoablativo.

### Lecturas recomendadas

- Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R, Reproductive Endocrinology and Infertility Committee, Cheung A et. al. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015 Mar; 37 (3): 277-288.
- Falcone T, Parker, W. Surgical management of leiomyomas for fertility or uterine preservation. *Obstet Gynecol.* 2013 Apr; 121 (4): 856-868.
- Jin C, Hu Y, Chen XC, Zheng FY, Lin F. Laparoscopic versus open myomectomy a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Jul; 145 (1): 14-21.
- Kim TH, Lee HH. Is uterine myomectomy a safe option during cesarean section? *Arc Gynecol Obstet.* 2014 Aug; 290 (2): 201-202.
- Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198: 357-366.
- Laughlin SK, Herrings AH, Savitz DA, Olsham AF, Fielding JR et al. Pregnancy-related fibroid reduction. *Fertil Steril.* 2010; 94: 2421-2423.
- Marret H, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun JL et. al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Dec; 165 (2): 156-164.
- Murat Naki M, Tekcan C, Ozcan N, Cebi M. Levonorgestrel-releasing intrauterine device insertion ameliorates leiomyoma-dependent menorrhagia among women of reproductive age without a significant regression in the uterine and leiomyoma volumes. *Fertil Steril.* 2010 Jun; 94 (1): 371-374.
- Stewart E, MD. Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and natural history of uterine leiomyomas (fibroids). Up to date (Consultado en agosto 2015).
- Stewart E, MD. Overview of treatment of uterine leiomyomas (fibroids). Up to date (Consultado en agosto 2015).
- Vilos G, Allaure C, Laberge P, Leyland N et. al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015; 37 (2): 157-178.

## Capítulo 21

# DOLOR PÉLVICO CRÓNICO DE ORIGEN GINECOLÓGICO Y VULVODINIA

M. FERNANDA GARRIDO O. y VÍCTOR MIRANDA H.

## DEFINICIÓN

El dolor pélvico crónico (DPC) en mujeres es una causa frecuente de consultas y muchas veces es un verdadero desafío diagnóstico, y se define como aquel dolor pelviano de al menos 6 meses de duración, que no cede por completo con analgésicos tradicionales, que causa un impacto significativo en el trabajo o labores del hogar, que se asocia a signos de depresión y que causa trastornos en la vida familiar. Sin embargo, debido al usual retraso en la primera consulta y la tardía referencia a un especialista, en la actualidad la tendencia es a considerar una duración de 3 meses para su diagnóstico.

## PREVALENCIA

Se estima que el dolor pélvico crónico tiene una prevalencia de 3,8% en mujeres entre los 15 y 73 años en la población estadounidense. Dependiendo de la definición utilizada en cada estudio, esta prevalencia puede variar entre 2,1% y 24% alrededor del mundo.

En los Estados Unidos, se le atribuye 20% de las consultas ginecológicas, 12% de las indicaciones de histerectomía y entre 15% y 40% de las laparoscopías diagnósticas, pero desafortunadamente no contamos con estadísticas locales.

En el ámbito personal de nuestras pacientes, el dolor pélvico crónico es causa de pérdida del empleo, divorcios, depresión y numerosas consultas médicas.

## ASPECTOS FISIOLÓGICOS

Durante años, el foco sobre los mecanismos involucrados en el dolor pélvico crónico ha sido puesto sobre la base del daño de órganos periféricos por condiciones como infección o inflamación. Sin embargo, los estudios clínicos han indicado que los principales mecanismos involucrados en su génesis están a nivel del sistema nervioso central (SNC). Aunque en principio un estímulo periférico inicie el dolor pélvico, la condición se autoperpetúa como consecuencia de una modulación del sistema nervioso central, haciéndose independiente del estímulo de origen.

Los mecanismos de modulación central se asocian no solo al dolor, sino también a los fenómenos psicológicos y del comportamiento, que forman la base del síndrome del dolor pélvico crónico.

En síntesis, su fisiopatología tiene tres pilares:

1. **Periféricos:** mecanismo inicial que causa dolor agudo en tejido visceral o somático.
2. **Central:** cambios en SNC responsables de la cronicidad.

**3. Moduladores:** predisponentes genéticos, componentes cognitivos y emocionales que modifican la percepción del dolor.

A nivel periférico, en individuos con dolor pélvico crónico, se postula que habrían mecanismos involucrados en disminuir el umbral de activación de los nociceptores e incrementar la respuesta aferente frente a los estímulos periféricos. Algunos de los mecanismos descritos para estos efectos son:

- Alteración de los tejidos periféricos que deja a los receptores nociceptivos más expuestos para su estimulación.
- Aumento de sustancias químicas que estimulan a los receptores: sustancia P, neurokininas, adenosintrifosfato, entre otras.
- Modificaciones a nivel de receptor que modifica su sensibilidad a los estímulos.

Cuando la sensibilización del sistema nervioso central está presente, un toque ligero puede ser percibido como doloroso (alodinia), o en el caso de los estímulos viscerales, un estímulo antes no percibido puede ahora notarse. Otros ejemplos, son de estímulos percibidos de modo previo como normales que ahora se interpretan como dolorosos, y otros dolorosos son ahora magnificados (hiperalgesia).

Varios procesos psicológicos afectan la neuromodulación del dolor a altos niveles. Pueden inhibir o facilitar que las señales nociceptivas alcancen la conciencia y también la evaluación y la interpretación de estas señales, modulando la respuesta al estímulo doloroso y al final la experiencia de dolor.

En términos prácticos, el estado psicológico puede actuar inhibiendo el dolor, pero también puede resultar a largo plazo en vulnerabilidad y potenciar el dolor crónico. Por ejemplo, el

estrés induce una respuesta adaptativa que puede modificar el sistema nervioso central a largo plazo, mecanismo que podría explicar la alta asociación existente entre el dolor pélvico crónico y los eventos vitales adversos como abuso sexual, tortura, etcétera.

Numerosas variantes genéticas han sido involucradas como causa del síndrome del dolor pélvico crónico, de manera principal relacionadas con cambios sutiles en los receptores y sus vías de transmisión. Se ha observado, que los individuos con un episodio de dolor pélvico crónico tienen mayor riesgo de padecer otro, y existe una asociación familiar de esta condición.

Este conjunto de procesos involucrados en la base del dolor pélvico crónico hace que se trate de un fenómeno individual que requiere ser enfrentado a través de un equipo multidisciplinario con una amplia gama de estrategias terapéuticas.

## ETIOLOGÍA

Con frecuencia la etiología del dolor pélvico crónico no es identificable. Existen muchos desórdenes del tracto reproductivo, gastrointestinal, urológico, musculoesquelético y neuropsicológico que están asociados a él en la mujer (Tablas 21-1 y 21-2).

Muchas condiciones ginecológicas patológicas como síndrome adherencial y endometriosis, son más frecuentes en pacientes con dolor pélvico crónico, aunque su desarrollo es multifactorial.

Un modelo útil para entender el síndrome del dolor pélvico crónico es el modelo integrado de Steege, que incluye los siguientes elementos:

- Eventos biológicos suficientes para iniciar la nocicepción.
- Alteraciones del estilo de vida y relaciones interpersonales en el tiempo.
- Desórdenes ansiosos y afectivos.
- Interacción de estos elementos como un “círculo vicioso”.

**Tabla 21-1.** Enfermedades ginecológicas asociadas al dolor pélvico crónico

Extrauterinas	Uterinas
Adherencias Quistes anexiales PIP (endometritis, salpingitis) Endometriosis Endosalpingiosis Neoplasia tracto genital Síndrome de ovario remanente Síndrome de ovario residual Síndrome de congestión pélvica Quistes postoperatorios peritoneales Salpingitis tuberculosa	Adenomiosis Dismenorrea atípica o dolor ovulatorio Estenosis cervical Endometritis crónica Pólipos cervicales o endometriales Uso de dispositivos intrauterinos Leiomiomas Prolapso genital

**Tabla 21-2.** Enfermedades extraginecológicas asociadas al dolor pélvico crónico

Urológico	Gastrointestinal	Músculo esquelético
Neoplasia vesical Infección urinaria crónica Cistitis intersticial Cistitis post radiación Cistitis o uretritis recurrente Urolitiasis Disinergia del detrusor Divertículos uretrales Síndrome uretral	Carcinoma de colon Obstrucción intestinal crónica intermitente Colitis Constipación Enfermedad diverticular Hernias Enfermedad inflamatoria intestinal Síndrome intestino irritable	Dolor pared abdominal miofascial Dolor crónico coxígeo Compresión vértebras lumbares Herniación o rotura de discos intervertebrales Fibromiositis Mialgia del piso pélvico Lumbago Síndrome piriforme Hernias: ventral, inguinal, femoral, Spigelian

## CLASIFICACIÓN

Existe un debate sobre las formas de clasificar el dolor pélvico crónico, sin que exista en la actualidad un consenso. Sin embargo, es importante intentar algún tipo de clasificación que nos oriente hacia el estudio y tratamiento de cada condición.

Se puede clasificar según:

- Sistemas: urológico, ginecológico, gastrointestinal, musculoesquelético, etcétera.
- Órgano o síndrome: vulva, vejiga, útero, coxis, etc., o endometriosis, dispareunia, intestino irritable, etcétera.

- Temporalidad y gatillantes: cíclico, continuo, postcomida o postvaciamiento vesical, etc., provocado o espontáneo.
- Carácter del dolor: cólico, urente, punzante, eléctrico, etcétera.
- Síntomas o signos asociados: poliaquiuria, tenesmo, disestesia, alodinia, constipación, diarrea, menstruación, menopausia.

Cuando no es posible establecer una causa clara o un órgano específico como su respuesta aceptada, se hace el diagnóstico del dolor pélvico crónico o dolor pélvico inexplicado, que corresponde por lo tanto a un diagnóstico de exclusión.

## DIAGNÓSTICO

El dolor pélvico crónico engloba las siguientes características clínicas:

- Duración igual o mayor a 6 meses.
- Alivio incompleto de los síntomas con la mayoría de los tratamientos.
- Compromiso significativo de las funciones en el hogar y el trabajo.
- Signos de depresión como despertar precoz, pérdida de peso o anorexia.
- Alteración de los roles familiares.

Tanto la anamnesis como el examen físico son cruciales para el diagnóstico, el cual debe ser precoz, con el fin de evitar una mayor disrupción en la vida de la mujer.

## ANAMNESIS

La anamnesis es vital en estas pacientes. No solo como herramienta para un diagnóstico certero, sino asimismo es importante para establecer una relación de confianza con la paciente que consulta. La paciente debe hablar libremente de su historia mientras el médico debe escuchar y validarla. Esta instancia igual es una poderosa herramienta terapéutica.

Es crucial obtener una detallada historia cronológica del problema, con especial atención en los factores que agravan o alivian el cuadro clínico, además del estudio y tratamientos ya realizados. Es útil determinar qué factores cree la paciente que contribuyen a su dolor y los miedos e incertidumbres que tiene al respecto.

Algunos de los detalles de la historia de la paciente que son fundamentales para la evaluación y orientación hacia las causas del dolor pélvico crónico son:

- **Historia obstétrica:** los embarazos y partos son eventos traumáticos para el sistema musculoesquelético, en especial para la pelvis y espalda, lo que puede derivar en dolor crónico. Factores de riesgo históricamente asociados al dolor y el embarazo son la hiperlordosis, macrosomía fetal,

debilidad del piso pélvico, mala condición física general y parto instrumental. Por otro lado, las mujeres sin embarazos pueden tener desórdenes causantes de infertilidad y dolor pélvico, como endometriosis, procesos inflamatorios pelvianos (PIP) o adherencias pélvicas.

- **Antecedentes quirúrgicos:** son relevantes no solo para establecer los diagnósticos por los cuales las pacientes fueron operadas, sino también porque algunas cirugías han sido muy relacionadas con el dolor crónico.
- **Historia psicosocial:** la depresión es uno de los muchos predictores de severidad del dolor en mujeres con dolor crónico, y además un indicador significativo de respuesta al tratamiento. Asimismo, es la consecuencia emocional más frecuente en las mujeres con dolor pélvico crónico, estimada entre 25% y 50% de ellas. Su no tratamiento disminuye el éxito del tratamiento del dolor.
- **Historia de abuso sexual:** hay una asociación significativa entre abuso sexual y el desarrollo de dolor pélvico crónico. Los estudios en población general han mostrado que entre 25% y 50% de las mujeres con dolor pélvico crónico tienen historia de abuso.
- **Caracterización del dolor:** averiguar si hay un patrón temporal del dolor puede ser útil. En particular la ciclicidad relacionada con la menstruación nos orientará a un origen ginecológico del dolor, aunque no es patognomónico. El mismo patrón cíclico se puede presentar en alguna patología gastrointestinal, urológica o musculoesquelética
- **Evaluación de la severidad del dolor y afección de la calidad de vida:** hay varios instrumentos que pueden ser usados para estimar la severidad del dolor.

Durante la entrevista el médico debe lograr que la paciente sienta que su experiencia de dolor es valorada y que el médico realizará sus mejores esfuerzos para aliviárla. Todos los elementos

recogidos de la historia clínica y su evaluación detallada son herramientas fundamentales para la evaluación de respuesta al tratamiento. Si la historia sugiere un componente no ginecológico del origen del dolor, la paciente deberá ser referida a otros especialistas.

## EXAMEN FÍSICO

El examen físico de las pacientes con dolor pélvico crónico es diferente al examen ginecológico de rutina. Debe ser realizado en forma extremadamente gentil y meticulosa, para establecer una relación de confianza con la paciente, ya que por lo usual presentarán dolor durante el examen. Es crucial progresar en el examen de forma lenta, permitiendo la relajación de la paciente.

El objetivo del examen es buscar condiciones patológicas y reproducir el dolor que por lo común experimenta la paciente, para identificar el sustrato anatómico, si es que lo hay. Cuando el dolor es intermitente, lo óptimo es examinarla cuando está con dolor.

El médico debe permitir una constante retroalimentación de la paciente, de preferencia utilizando escalas numéricas para determinar si el dolor es el mismo o diferente al dolor que experimenta de manera usual, documentando este valor numérico en cada zona dolorosa examinada. Por su parte, el médico debe ir informando a la paciente las áreas examinadas y qué estructuras parecen ser las dolorosas.

La secuencia en que se realiza el examen es de suma importancia. El examen ginecológico bimanual debe ser realizado al final, ya que es el más temido por las pacientes y habitualmente el más doloroso.

El examen debe evaluar los sistemas musculoesquelético, gastrointestinal, urinario, neurológico y reproductivo.

Para simplificar el orden del examen, este puede dividirse según la posición de la paciente, de pie, sentada, decúbito supino y en posición de litotomía.

### De pie y sentada:

- Evaluación de la movilidad y la postura: puede ser realizado observando a la paciente cuando llega a la oficina y mientras cuenta su historia, reparando en movimientos o posiciones viciadas.
- Espalda: buscar dirigidamente escoliosis, puntos gatillo, sensibilidad en articulación sacroilíaca y asimetría de la pelvis.

### Decúbito supino:

- Indagar lesiones cutáneas o hipersensibilidad, en especial alrededor de las cicatrices.
- Examinar en cada cuadrante puntos gatillo, que por lo usual se relacionan con contracturas musculares. El dolor gatillado por maniobras que producen contracción del recto abdominal, como la elevación de la cabeza o de las piernas, y que se alivia con la relajación del músculo recto, lo más probable es que se trate de un dolor intraperitoneal.
- Región inguinal y cicatrices: realizar búsqueda dirigida de hernias.
- Área pélvica: se debe buscar sensibilidad en relación a la síntesis pélvica, que puede ser signo de inflamación o daño de la inserción del recto abdominal, osteítis del hueso pélvico u osteomielitis.

### Posición de litotomía:

- Inspección: se puede permitir participar a la paciente ofreciéndole un espejo, de manera que también pueda colaborar aportando información. Se realiza una detallada inspección de los genitales externos en busca de enrojecimiento, descarga vaginal, excoriaciones, fistulas, fisuras, ulceraciones, hipo o hiperpigmentación, condilomas, cambios atróficos o signos de trauma. Se debe realizar un examen sensorial básico, tocando las diferentes áreas con una tórrula, identificando áreas sensibles o dolorosas. Se debe dar especial atención a la identificación

de vestibulitis vulvar, la que es identificada por un dolor exquisito localizado en el área de las glándulas vestibulares menores, justo externas al himen. También se debe investigar en forma dirigida el dolor en zonas de trauma vaginal o vulvar previos, como cicatrices de cirugías o partos previos. Completar la evaluación con un examen de reflejos básico; por ejemplo, evaluar el reflejo bulbocavernoso.

- **Especuloscopia:** no siempre es posible realizarla en la primera consulta, en particular en pacientes con vaginismo importante. Se debe utilizar un espéculo pequeño.

Cuando es posible efectuarla, se logra una inspección visual completa y permite obtener muestras para citología o muestras de flujo vaginal. Se hace uso de una tórula para evaluar el orificio cervical externo, el cuello y fondos de saco vaginal en búsqueda de áreas sensibles. En pacientes hysterectomizadas, la cúpula vaginal debe ser asimismo evaluada de manera sistemática con la tórula en búsqueda de lesiones o dolor localizado que sugiera atrapamiento nervioso postquirúrgico.

- **Examen pélvico unidigital:** siempre se debe iniciar el tacto vaginal con la introducción de un solo dedo, sin involucrar la otra mano en la palpación abdominal. Esto permitirá identificar sensibilidad a nivel del introito o espasmo, que sugiere vaginismo. Luego se realiza la palpación directa y ordenada de los músculos elevadores del ano para determinar su tono muscular y la presencia de sensibilidad. Por lo normal, la palpación de estos músculos solo produce una sensación de presión, aunque en pacientes con dolor pélvico crónico puede provocar molestia que la paciente puede reconocer como parte de su dolor crónico, o actuar como un punto gatillo de dolor generalizado del piso pélvico. El dolor del suelo pélvico puede ser un problema primario o secundario a otras

enfermedades como cistitis intersticial o endometriosis. El examen rectal puede resultar más fácil que el examen vaginal para la palpación de los músculos pélvicos. La vagina anterior, uretra y trígono deben ser suavemente palpadas para identificar áreas sensibles, induración, descarga o engrosamiento de la mucosa, sugerente de uretritis crónica, divertículos uretrales, quistes de la pared vaginal, trigonitis o cistitis intersticial.

La palpación profunda de cuello, ligamentos uterosacros y fórnices deben ser palpados para evaluar su movilidad y en búsqueda de puntos dolorosos sugerentes de infección pélvica, endometriosis, entre otros. Con posterioridad, palpar las áreas anexiales en búsqueda de sensibilidad.

Completar la evaluación palpando el coxis, intentando su movilización. Una movilidad de aproximadamente 30° no debería provocar dolor, pero en pacientes con coxidinia el movimiento lo gatilla.

- **Examen pélvico bimanual:** es la parte del examen que menos ayuda a discriminar puntos dolorosos, ya que durante su realización se estimulan todas las capas de la pared abdominal, el peritoneo parietal y los órganos pélvicos. Su objetivo es identificar el útero y los anexos, evaluando su movilidad, sensibilidad y la presencia de masas.

El examen rectal o rectovaginal igual puede proporcionar información. El discomfort marcado durante el examen rectal es habitualmente sugerente de un síndrome de intestino irritable, constipación crónica, así como también lo es el hallazgo de deposiciones duras en la ampolla rectal.

El septo rectovaginal debe ser evaluado con cuidado en búsqueda de nódulos o sensibilidad que sugiera una endometriosis profunda.

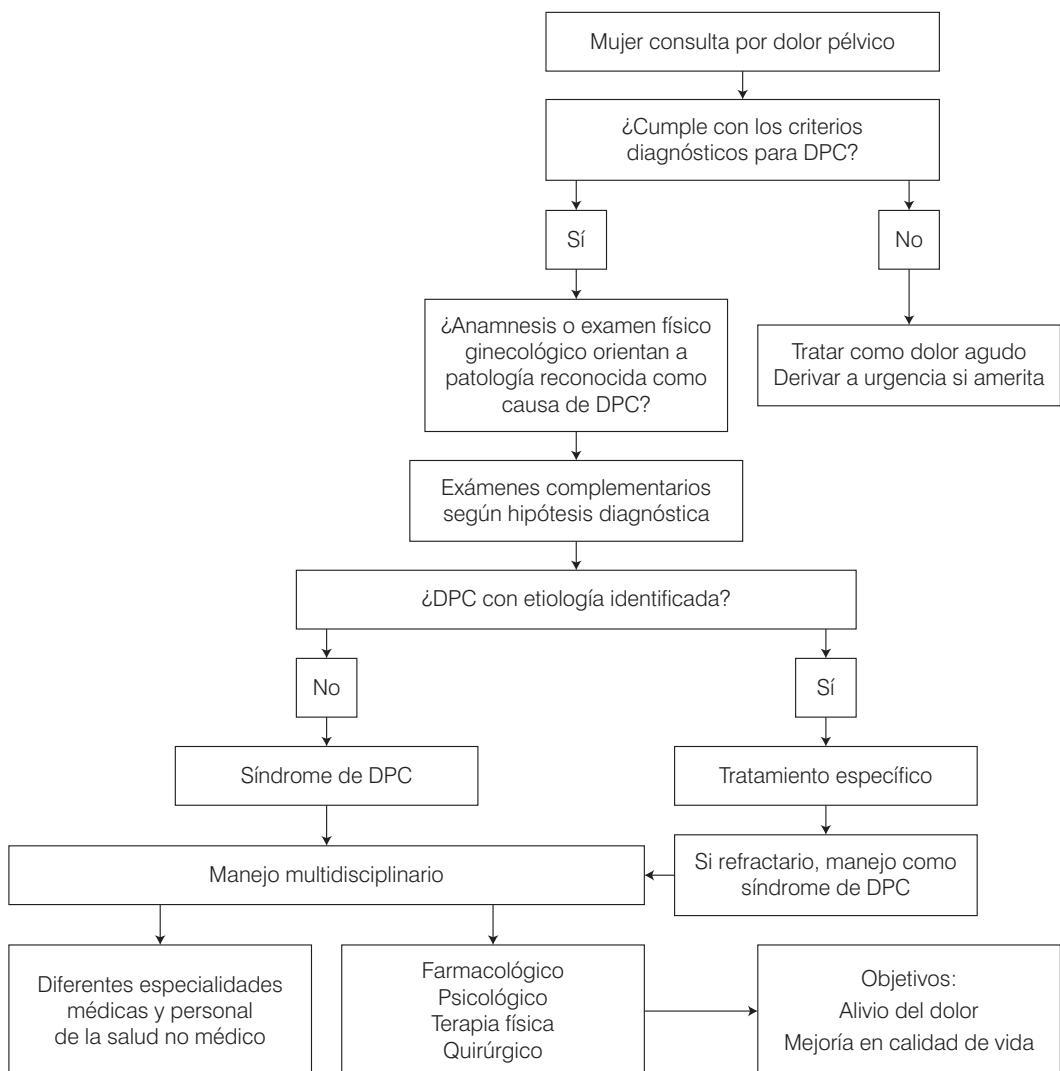
## PATOLOGÍAS RECONOCIDAS COMO CAUSAS DE DPC

Con frecuencia hay más de un componente en el dolor pélvico crónico, por lo que la evaluación debe ir dirigida a identificar los factores contribuyentes más que a asignar la causalidad a una única patología (Figura 21-1). Sin embargo, es importante estar familiarizado con la asociación

de algunas patologías identificables con el dolor pélvico crónico.

**Endometriosis.** Es una condición de etiología y patogénesis desconocida. Se define como la presencia de endometrio, glándulas y estoma fuera de la cavidad endometrial. El diagnóstico es histológico. Se estima una incidencia de entre 1%

Figura 21-1. Algoritmo de manejo para mujeres con DPC



y 7% en la población en general, mientras que en pacientes que son sometidas a una laparoscopía por dolor pélvico crónico es más de 30%. Aunque hay evidencia que sugiere una asociación entre endometriosis y dolor pélvico crónico, es difícil probar que la endometriosis sea la causa del dolor. Esto debido a la alta prevalencia de endometriosis en mujeres asintomáticas, que llega a cifras de hasta 45%. Por otro lado, la severidad de la endometriosis no necesariamente se correlaciona con la severidad del dolor. (Para más información, remitirse al capítulo de endometriosis.)

**Endosalpingiosis.** Es la presencia del epitelio ciliado ectópico de la tuba uterina, sin estroma. Su patogénesis es desconocida, una posible explicación es la metaplasia del epitelio celómico o implantes de tejido epitelial tubario. La distribución y apariencia macroscópica de las lesiones son similares a las de la endometriosis. Muchos casos reportados de endosalpingiosis han sido asociados a dolor pélvico crónico, aunque los grandes estudios prospectivos en mujeres con dolor pélvico y laparoscopía han concluido que solo juega un rol menor en la génesis del dolor pélvico e incluso puede corresponder a un hallazgo incidental.

**Adenomiosis.** Condición de etiología y patogénesis desconocidas. Se define en términos histológicos como la presencia de glándulas y estroma endometrial en la profundidad del miometrio. El útero se palpa en su globalidad aumentado de tamaño y con disminución de su consistencia. Focos adenomióticos pueden estar distribuidos de manera difusa o bien localizados formando adenomiomas. La incidencia reportada varía entre 5% y 70%, con mayor frecuencia en mujeres multíparas y en la quinta década de la vida. No todas las mujeres con adenomiosis son sintomáticas y los síntomas descritos incluyen dolor, dismenorrea y menorragia. El ultrasonido transvaginal puede apoyar el diagnóstico clínico, con una sensibilidad que varía entre 52% y 89%, y una especificidad que varía entre 50% y 99%,

rendimiento muy similar al obtenido con el uso de la resonancia magnética.

**Bolsillos peritoneales.** Se postula que este tipo de defectos son el resultado de la inflamación o invasión del tejido endometriósico en el peritoneo, y que provoca cicatrices y retracción del peritoneo. Estos defectos o bolsillos del peritoneo han sido reportados en 4% de las laparoscopías diagnósticas, correspondiendo a 75% en mujeres con dolor pélvico crónico y 30% en mujeres con endometriosis. En mujeres con dolor pélvico crónico, se ha reportado una frecuencia de bolsillos peritoneales de 7%. De estas pacientes, solo en el 28% de los casos son un hallazgo único, ya que el resto se encuentra asociado a endometriosis.

En una serie de 106 mujeres con dolor pélvico crónico, se excindieron 140 bolsillos peritoneales, más de 80% de ellos en relación a los ligamentos uterosacros. El 85% de las mujeres tenían endometriosis peritoneal asociada. El estudio histológico reveló endometriosis en 39%, inflamación crónica en 20%, endosalpingiosis en 12% y calcificaciones en 4% de los casos, mientras que en 25% no se encontró alteraciones.

**Adherencias.** Las adherencias intraperitoneales son causadas en lo principal por cirugías y en menor medida por otras patologías como endometriosis, procesos inflamatorios pelvianos e infecciones. Aunque se encuentran entre 25% y 50% de las pacientes con dolor pélvico crónico, su rol en la génesis del dolor es aún controversial.

**Procesos inflamatorios pelvianos (PIP).** Esta es una entidad frecuente, con secuelas a largo plazo bien reconocidas. Una de ellas, el dolor pélvico crónico, ha sido reportado entre el 18% y 33% de las mujeres después de un episodio de inflamación pelviana, independiente del tratamiento antibiótico utilizado. Aunque se piensa que las adherencias posteriores al proceso de inflamación pelviana son la causa del dolor, la etiología precisa se desconoce.

**Quistes ováricos.** Una de las causas que se le han atribuido al dolor pélvico crónico unilateral son los quistes ováricos, cuando están presentes. Hay pequeños estudios que han demostrado éxito en el alivio del dolor posterior al tratamiento, aunque no hay estudios randomizados que avalen estos resultados.

**Síndrome del ovario remanente.** Es la persistencia de tejido ovárico funcional luego de una cirugía con intención de ooforectomía. Su incidencia es desconocida y pocas veces es sospechado en mujeres con dolor pélvico crónico y ese antecedente quirúrgico. Esta condición es con frecuencia encontrada en pacientes con endometriosis severa y adherencias pélvicas. En pacientes con dolor pélvico crónico y antecedente de ooforectomía previa, cohortes muestran ovario remanente hasta en 18% de los casos. La ausencia de síntomas vasomotores en mujeres con ooforectomía bilateral y dolor pélvico crónico debe hacernos plantear el diagnóstico. La presentación clínica se caracteriza por dolor pélvico cíclico o masa quística anexial sensible. Los niveles de FSH, estradiol y la presencia de una estructura quística anexial en una ecografía transvaginal apoyan el diagnóstico.

**Síndrome de congestión pelviana.** Corresponde a la dilatación de venas pélvicas encontrada por lo común en mujeres con dolor pélvico crónico. Los síntomas pueden incluir dolor sordo y asimismo desórdenes menstruales. Las várices vulvares han sido asociadas. El diagnóstico puede ser realizado con venografía pélvica, ultrasonografía Doppler y resonancia magnética. En un estudio con esta última de donantes renales, se encontró congestión pélvica en 38% de las pacientes.

**DPC posthisterectomía.** El dolor pélvico crónico es causa de hasta 12% de las histerectomías en Estados Unidos. Se estudió la histología de la pieza operatoria de un grupo de 99 pacientes con

dolor pélvico crónico de etiología desconocida (descartándose adherencias y endometriosis), sometidas a histerectomía. La histología mostró adenomiosis en 20% de las pacientes, 12% miomas y 2% ambas patologías. En un seguimiento a 22 meses, 22% de las mujeres reportaron dolor pélvico persistente. Otro estudio de cohorte proyectivo, de 279 mujeres sometidas a histerectomía electiva por dolor pélvico crónico, mostró que a un año de seguimiento, 74% de las mujeres tuvieron alivio completo del dolor, 21% disminución y 5% aumento o persistencia del dolor. Sin embargo, la persistencia del dolor fue más frecuente en el grupo de mujeres menores de 30 años, aquellas en las que no se encontró patología pélvica y las con menor nivel económico, dos o más embarazos e historia de inflamación pelviana. Para cada uno de esos grupos, la persistencia fue de entre 30% y 40%. La salpingofoorectomía bilateral no varió los resultados.

**DPC por endometriosis posthisterectomía.** En mujeres con histerectomía y salpingofoorectomía de cualquier causa, que son sometidas a una laparoscopía por dolor pélvico crónico, se ha encontrado endometriosis pélvica hasta en 38% de las pacientes.

**DPC en ausencia de órganos pélvicos.** Los hallazgos a la laparoscopía más frecuentes en pacientes con antecedente de histerectomía más salpingofoorectomía y dolor pélvico crónico, son adherencias, remanentes ováricos o tubarios, apéndice o peritoneo con anomalidades. Las biopsias peritoneales y de apéndice han mostrado endometriosis.

**Miomas uterinos.** El dolor asociado a miomas uterinos puede presentarse como dismenorreas, síntomas de presión o ambos. La resección de miomas submucosos, la miomectomía o histerectomía de miomas grandes o sintomáticos pueden reducir el dolor crónico.

**Tabla 21-3.** Herramientas diagnósticas útiles en la evaluación de una mujer con DPC

Síntomas, hallazgos o sospecha diagnóstica	Tests potencialmente útiles
Adenomiosis	Ultrasonografía, resonancia magnética
Dispareunia	Cultivos cervicales para gonococo y <i>Chlamydia trachomatis</i> , reacción de polimerasa en cadena (PCR) para ambos microorganismos, cultivos vaginales, pH vaginal
Endometriosis	CA-125, ultrasonografía, enema baritado, histerosalpingografía, tomografía computarizada, resonancia magnética
Síndrome de ovario remanente	Hormona fólico estimulante (FSH), estradiol, test GnRH, ultrasonografía postestimulación con clomifeno, tomografía computarizada
Síndrome de congestión pelviana	Venografía pelviana, ultrasonografía con Doppler
Tuberculosis pelviana	Radiografía de tórax, test cutáneo de derivado proteíco purificado (PPD)

## TEST DIAGNÓSTICOS

Es apropiado realizar test diagnósticos cuando sus resultados permiten cambiar el resultado, la evaluación futura o el tratamiento, y deben ser solicitados en base a la anamnesis y examen físico (Tabla 21-3).

## IMÁGENES

El ultrasonido transvaginal es útil en la evaluación de tumores pélvicos, adenomiosis y endometriosis profunda. El uso del Doppler permite caracterizar la vascularización de las lesiones.

Con la resonancia magnética (RM) se caracterizan los tumores pélvicos y la endometriosis profunda. Es el test de elección para el diagnóstico no invasivo de adenomiosis.

Un estudio que comparó la exactitud de la laparoscopía, resonancia magnética preoperatoria con el examen histológico de las lesiones en 48 mujeres con dolor pélvico encontró que esta última detectó menos lesiones endometrióticas que la laparoscopía y el examen histológico, con una sensibilidad de 69% y una especificidad de 75%. Solo 67% de las lesiones detectadas por

laparoscopía o por examen histológico evidenciaron endometriosis.

## LAPAROSCOPÍA DIAGNÓSTICA

La laparoscopía está indicada en pacientes con dolor pélvico crónico en quienes se sospeche una patología pélvica. El objetivo es identificar y tratar las condiciones contribuyentes. Un examen clínico minucioso puede evitar este procedimiento.

El 40% de las laparoscopías son realizadas en pacientes con dolor pélvico crónico y entre el 40% y 55% de ellas no revelan una causa patológica evidente del dolor. De las restantes, 85% muestra endometriosis o adherencias. Una laparoscopía negativa no descarta una patología orgánica como causa del dolor.

Un estudio retrospectivo controlado de 100 mujeres con dolor pélvico crónico sometidas a una laparoscopía diagnóstica, reveló que la endometriosis y las adherencias son los hallazgos más frecuentes, encontrándose entre el 51% y 32% de las mujeres, respectivamente. En el grupo control, que correspondía a mujeres sin historia de dolor pélvico crónico que se realizarían una

ligadura tubaria, se encontró adherencias en 14%. Sin embargo, estas adherencias eran finas y no comprometían la movilidad de los órganos pélvicos como la de las pacientes con dolencia, cuyas adherencias eran gruesas, firmes y producían inmovilidad de los órganos pélvicos que comprometían.

Los hallazgos en el examen físico no tienen buena correlación con los hallazgos de la laparoscopía. Más de 50% de las pacientes con examen físico normal presentan anormalidades a la laparoscopía.

Los cirujanos deben conocer las diferentes apariencias de la endometriosis, en especial en mujeres jóvenes donde las lesiones atípicas son más frecuentes. La toma de biopsia es recomendada para la confirmación histológica.

## TRATAMIENTO

Dado que el dolor pélvico crónico es una condición de etiología multifactorial, que involucra factores sociales, psicológicos y biológicos, su tratamiento es un desafío. Muchas mujeres permanecen sin un diagnóstico etiológico definitivo e incluso cuando la causa es escontrada, como por ejemplo una endometriosis, los síntomas de dolor pueden ser desproporcionados a la extensión de la enfermedad identificada y pueden persistir a pesar de un tratamiento óptimo. Por lo usual, los tratamientos son poco satisfactorios y se limitan al alivio del dolor.

En su tratamiento se debe considerar si hay o no un diagnóstico claro del origen del dolor que dirija el tratamiento, o es uno sin etiología clara, conocido como síndrome de dolor pélvico crónico.

- **Multidisciplinario:** ginecólogo, urólogo, gastroenterólogo, psicólogo, psiquiatra, especialistas en manejo del dolor, entre otros.
- **Médico:** dirigido al alivio del dolor y por lo común se mezclan las terapias.
  - **Analgésicos:** opioides, que actuarían sobre el dolor de origen visceral, y

anticonvulsivantes, los que actuarían sobre el dolor de origen neuropático.

- **Agentes adyuvantes:** antidepresivos actuarían sobre los síntomas asociados al dolor pélvico crónico como la depresión, además de tener un efecto analgésico directo sobre los mismos neurotransmisores responsables de la modulación del dolor a nivel del sistema nervioso central. Hormonas, fundamentalmente progesterona, agonistas alfa adrenérgicos, drogas venoconstrictoras y venotrométicos actuarían sobre la congestión venosa reportada en un gran número de mujeres con dolor pélvico crónico sin otra causa identificable del dolor.
- **Terapias complementarias:** psicoterapia, fisioterapia, terapias cognitivas, entre otras, que tienen como objetivo mejorar la calidad de vida y manejo de los trastornos psicológicos subyacentes o derivados del dolor pélvico crónico. Estimulación transvaginal manual o eléctrica de la musculatura del piso pélvico o inyecciones de toxina botulínica para la disfunción del piso pélvico asociada al dolor.
- **Quirúrgico:** cumple un rol diagnóstico y terapéutico.

## Tratamiento médico

El grupo Cochrane realizó un metaanálisis de estudios clínicos randomizados (ECR) el 2014, con el objetivo de determinar la efectividad y seguridad de las intervenciones no quirúrgicas en mujeres con dolor pélvico crónico, el que incluyó pacientes con diagnóstico de adherencias y síndrome de congestión pelviana, excluyendo aquellas pacientes con diagnóstico de endometriosis, dismenorrea, proceso inflamatorio pélvico, o síndrome de intestino irritable, como causas del dolor. El resultado primario analizado fue el alivio del dolor. Se incluyeron 13 estudios clínicos randomizados, con un total de 750 mujeres.

Los estudios que compararon acetato de medroxiprogesterona versus placebo, mostraron una disminución mayor al 50% del dolor en escala visual análoga (EVA) inmediatamente posterior al término del tratamiento (peto OR, 3,00; IC, 95% 1,7 a 5,31, dos estudios n = 204, I<sup>2</sup> = 22%, evidencia de mediana calidad), efecto que se prolongó por hasta 9 meses (peto OR, 2,09; IC, 95% 1,18 a 3,71, dos estudios, n = 204, I<sup>2</sup> = 0%, evidencia de mediana calidad). Las mujeres tratadas con progesterona reportaron una mayor tasa de efectos adversos, como ganancia de peso y distensión abdominal, que aquellas que recibieron placebo.

El tratamiento con lofexidine, agonista alfa2 adrenérgico, no mostró diferencias significativas en el alivio del dolor (alivio mayor del 50% en la EVA) al ser comparada con placebo (Peto OR, 0,42; IC, 95% 0,11 a 1,61, un estudio, n = 39, evidencia de baja calidad), mostrando un aumento significativo de efectos adversos como boca seca, somnolencia y mareos.

Los estudios que compararon terapias mostraron que las pacientes que recibieron groserelina, análogo sintético de GnRh, tuvieron mayor mejoría en los puntajes de dolor, al año de uso, al ser comparadas con mujeres tratadas con progesterona (diferencia media, 3; IC, 95% 2,08 a 3,92, un estudio, n = 47, evidencia de mediana calidad). Este estudio no reportó efectos adversos dentro de sus resultados.

En otro estudio, las mujeres que recibieron gabapentina tuvieron disminución en el puntaje de la EVA del dolor, versus aquellas que recibieron amitriptilina como tratamiento (diferencia media -1,50; IC, 95% 2,06 a 0,94, n = 40, evidencia de baja calidad), sin encontrar diferencias en los efectos adversos de ambas terapias. La gabapentina es un derivado del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), el que se une a la subunidad proteica alfa2 delta de los canales de calcio dependientes de voltaje, reduciendo la liberación de neurotransmisores a nivel de cerebro y médula espinal, a lo que se atribuye su efecto analgésico.

Al analizar al grupo de pacientes en que se les realizó un estudio con ultrasonido y que recibieron apoyo y consejo médico, versus aquellas con manejo *wait and see*, las primeras reportaron mejoría del dolor (Peto OR, 6,77; IC, 95% 2,83 a 16,19, n = 90, baja calidad de la evidencia). No hubo mejoría del dolor cuando se aplicaron otras terapias psicológicas comparadas con placebo o cuidados estándar (muy baja calidad de evidencia).

El tratamiento físico, consistente en la distensión de las estructuras pélvicas dolorosas, demostró ser mejor de modo significativo que el tratamiento estándar basado en el consejo médico, reflejado en la reducción en el puntaje de dolor de la EVA autorrealizada para intensidad de dolor (diferencia media, 35,80; IC, 95% 23,08 a 48,52) y dolor durante el coito (diferencia media, 19,13; IC, 95% 3,61 a 34,65).

En suma, el tratamiento con progesterona parece ser efectivo en pacientes con dolor pélvico crónico, aunque su eficacia a largo plazo, más de 12 meses y en mujeres mayores, no ha sido bien estudiada. Hay que considerar que los tratamientos con altas dosis de progesterona, 50 mg al día en los estudios analizados, son limitados por la aparición de efectos adversos y están contraindicados en pacientes con deseo de paridad.

El uso de neuromoduladores como gabapentina han mostrado éxito, y en la actualidad hay un estudio clínico randomizado en curso que compara gabapentina versus placebo en pacientes con dolor pélvico crónico.

Respecto al efecto de estos tratamientos sobre la calidad de vida no se pueden obtener conclusiones debido a la diversidad de definiciones utilizadas o a la ausencia de reporte sobre este resultado.

Otras opciones de manejo no quirúrgico provienen de la medicina alternativa. Hay evidencia preliminar en que la acupuntura es efectiva en reducir la severidad de la dismenorrea al ser comparado con placebo y AINE.

## Tratamiento quirúrgico

Hay múltiples tratamientos descritos según las patologías causales sospechadas. A continuación se describirán las más relevantes y los resultados obtenidos.

**Endometriosis.** En un estudio clínico randomizado, que comparó la laparoscopía con ablación láser, adhesiolisis y ablación de nervios uterinos versus el manejo expectante posterior a una laparoscopía diagnóstica, mostró que el manejo quirúrgico fue de modo significativo más efectivo en reducir los síntomas a los 6 meses postoperatorios.

No existe consenso respecto al manejo médico preoperatorio versus el postoperatorio en pacientes con dolor pélvico crónico. Hay al menos tres estudios clínicos randomizados que comparan el tratamiento médico postoperatorio versus placebo, que aportan evidencia de que el tratamiento con análogos de GnRH, danazol o acetato de medroxiprogesterona, disminuye los niveles de dolor a los 6 meses postoperatorios, pero no a los 12 meses.

Cuando la paciente con dolor pélvico crónico no tiene deseos de fertilidad, en el contexto de una falla del tratamiento médico y quirúrgico conservadores, la histerectomía con o sin ooforectomía pueden ser consideradas.

A la fecha, la histerectomía con ooforectomía bilateral es considerada el procedimiento más efectivo en el tratamiento de un dolor pélvico crónico relacionado con endometriosis. Sin embargo, después de esta cirugía radical, los estudios han demostrado entre 3% y 3,5% de recurrencia de la endometriosis. En uno de los estudios, esta recurrencia se asoció al uso de terapia hormonal de reemplazo.

En pacientes con histerectomía sin ooforectomía por dolor pélvico crónico, un estudio retrospectivo reportó 62% de mujeres con recurrencia del dolor, de las cuales 31% requirió una segunda intervención.

**Adenomiosis.** En pacientes con deseos de paridad, las opciones de tratamiento son el danazol y agonistas GnRh. Los focos adenomióticos contienen receptores de estrógeno y progesterona, por lo que el uso de progesterona sola o en combinación con estrógenos pueden no ser efectivos.

Otros métodos como la embolización de arterias uterinas en pacientes con diagnóstico de adenomiosis por resonancia magnética demostró mejorar la calidad de vida en 12 de 13 pacientes.

La cirugía permanece como el método diagnóstico y manejo de elección de la adenomiosis. La histerectomía es considerada la prueba de referencia para el alivio sintomático. Sin embargo, habría un rol para la resección endometrial histeroscópica cuando la adenomiosis compromete solo los 3 mm más superficiales del miometrio.

**Síndrome adherencial.** Tres estudios de cohorte demostraron reducción del dolor tras adhesiolisis entre 69% y 82% de los casos. Sin embargo, un estudio clínico randomizado, que comparó adhesiolisis con manejo expectante, no mostró beneficios, salvo en pacientes con adherencias múltiples severas vascularizadas que comprometen la serosa del intestino delgado o el colon. Los autores concluyeron que la adhesiolisis no está indicada como tratamiento para el dolor pélvico crónico en mujeres con adherencias leves a moderadas, pero podría ser beneficiosa en mujeres con adherencias severas vascularizadas que comprometen el tracto gastrointestinal.

Otro estudio clínico randomizado, multicéntrico, ciego, que comparó adhesiolisis laparoscópica con laparoscopía diagnóstica, encontró a los 12 meses postoperatorios una reducción sustancial o completa del dolor en 27% de las participantes de ambos grupos. Además, en el grupo de adhesiolisis se reportaron complicaciones en 9,6% de los casos que incluyó perforaciones intestinales, hemorragia que requirió transfusión sanguínea, abscesos abdominales, fistula rectovaginal, entre otros. Los autores concluyeron que la adhesiolisis

laparoscópica no se recomienda como tratamiento en pacientes con dolor pélvico crónico.

Otros estudios han demostrado resultados similares, por lo que se concluye que no hay una correlación clara entre la presencia de adherencias y el dolor pélvico crónico. En consecuencia, la adhesiolisis no ha mostrado ser efectiva en lograr el control del dolor en esta dolencia, por lo que no es posible recomendarla.

**Síndrome de congestión pelviana.** La histerectomía no ha mostrado utilidad en el manejo en estas pacientes. Aunque hay reportes de casos de ligadura venosa y embolizaciones percutáneas, no hay ningún estudio clínico randomizado que evalúe su efectividad y seguridad a largo plazo.

**Miomas uterinos.** La histerectomía es muy efectiva para el alivio de los síntomas relacionados con los miomas, como dismenorrea y sensación de peso, con marcada mejoría en la calidad de vida. Sin embargo, no hay estudios dirigidos en específico al manejo de las pacientes con dolor pélvico crónico.

## VULVODINIA

También conocido como síndrome de ardor vulvar, fue descrito por primera vez en 1880. Se define como el dolor vulvar que dura al menos 3 meses y se caracteriza por ardor, dolor punzante e irritación de los genitales femeninos, en ausencia de infección, neoplasia o enfermedad de la piel de la vulva y vagina, o una enfermedad neurológica que justifique estos síntomas.

La clasificación de la vulvodinia se basa en el sitio del dolor, es decir, si es localizado o generalizado, y si el dolor es provocado, no provocado o mixto. Provocado se refiere a si el dolor se gatilla por contacto o estimulación tanto sexual como no sexual. No provocado se refiere a si el dolor ocurre en ausencia de contacto o estimulación, y mixto si se presenta en ambos contextos antes descritos. Tanto la vulvodinia localizada como

generalizada puede ser provocada, no provocada o mixta.

La vulvodinia localizada o vestibulodinia es un dolor provocado al tocar un área localizada de la vulva, y por lo común se presenta en la región de las glándulas vestibulares, también y menos comúnmente se puede presentar en la región del clítoris (clitorodinia) o a un lado de la vulva (hemivulvodinia). Las mujeres portadoras de vulvodinia localizada refieren dispureunia o evitan tener relaciones sexuales por el dolor en el introito. El dolor puede durar horas a días postcoito, o estimulación del área dolorosa. Asimismo, estas pacientes tratan de evitar los ejercicios, andar en bicicleta o usar ropa ajusta como pantalones, etcétera.

La vulvodinia generalizada es un dolor o ardor en y alrededor de la vulva, incluyendo monte de Venus, labios mayores y menores, vestíbulo y periné. El dolor puede ser constante o intermitente, su rango puede variar de moderado a severo, algunas mujeres reportan aumento del flujo vaginal asociado a períodos de dolor. Orinar puede gatillar dolor o ardor vulvar, y en la vulvodinia generalizada muchas pacientes pueden tener relaciones sexuales a pesar de las molestias, a diferencia de la vulvodinia localizada.

## Síntomas y prevalencia

La vulvodinia puede afectar a mujeres de diferentes grupos etarios, desde la adolescencia hasta la menopausia. Los síntomas reportados de manera habitual incluyen, ardor, prurito, irritación, dolor urente y dolor punzante del tejido vulvar. El dolor puede ser constante, intermitente, localizado o difuso. Los síntomas pueden ocurrir durante el ejercicio o coito, incluso al estar en reposo o sentada. Un estudio de Sadownik y cols., reportó que las mujeres diagnosticadas con vulvodinia consultan por síntomas como dispureunia (71%), historia de infecciones por hongos recurrentes (64%), ardor vulvar (57%), prurito vulvar (46%) y problemas de respuesta sexual (33%). Infecciones genitales a repetición

como vaginosis bacteriana, candidiasis, condilomatosis, tricomoniasis e infecciones urinarias, han demostrado ser un factor de riesgo para el desarrollo de la vulvodinia. Más de tres infecciones en un año ha demostrado incrementar el riesgo de vulvodinia, con un OR de 8.

La vulvodinia causa un deterioro físico y psicológico importante, alterando la calidad de vida de las pacientes. Corresponde a un diagnóstico de exclusión y se estima una prevalencia variable de entre 8% y 16% en Estados Unidos. Se estima que la prevalencia reportada corresponde a un subregistro de la enfermedad, dada la ausencia de lesiones vulvares que permita hacer un diagnóstico más objetivo.

## Etiología

La causa de la vulvodinia es desconocida. Algunas teorías sugieren una etiología multifactorial, incluyendo origen embriológico, inflamación crónica, factores genéticos inmunológicos, trastornos de la conducción nerviosa, respuesta anormal a factores ambientales (irritantes, infecciones y trauma), virus papiloma humano, cambios hormonales y oxalatos. La fisiopatología sugiere que la vulvodinia es un desorden crónico de los nervios que inervan la vulva. El tejido doloroso ha mostrado en términos histológicos una proliferación de las fibras nerviosas o hiperplasia neural. La inflamación crónica causada por infecciones vulvovaginales a repetición, irritantes de contacto, cambios hormonales y enfermedades crónicas de la piel, serían los gatillantes. Por lo tanto, la percepción normal es percibida como anormal, resultando en una hipersensibilidad vulvar.

## Evaluación y examen físico

La evaluación de una paciente con vulvodinia debería incluir una detallada historia clínica, haciendo énfasis en los cambios de estilo de vida, nuevas condiciones médicas, partos, si está dando lactancia, estado menopáusico, cirugías, tratamientos previos por esta causa. La vulva debería ser inspeccionada buscando anormalidades, incluyendo dermatosis o lesiones

premalignas o malignas. Si existe alguna duda, la paciente debería ser sometida a una vulvoscopía o biopsia dirigida.

Se recomienda realizar el test del cotonito para un adecuado diagnóstico de vulvodinia. Este consiste en tocar de manera sistemática diferentes puntos de la vulva, partiendo desde las estructuras más externas, en busca de una respuesta dolorosa. Se le debe instruir a la paciente a clasificar el dolor en severidad como nada, leve, moderado o severo, o utilizar la escala de Likert de 10 puntos (0 = nada a 10 = el dolor más severo).

El examen vaginal debería incluir la búsqueda de flujo vaginal anormal (ver capítulo respectivo), así como la toma de muestra para el estudio de gram y directo, así como cultivo micótico. Igual se debe constatar el grado de atrofia vaginal, que puede estar alterado en pacientes postmenopáusicas o en período de lactancia.

## Tratamiento

Es un verdadero desafío el enfrentamiento terapéutico de una paciente con vulvodinia. La completa resolución de los síntomas no es siempre un objetivo realista, se debiera apuntar a la disminución de la sintomatología, mejoría en la calidad de vida de las pacientes y una función sexual lo más normal posible.

La educación de hábitos de cuidado y aseo genital en este grupo de pacientes es esencial, para así disminuir la posibilidad de que algunos contactantes causen irritación y la reaparición de los síntomas. Esto se puede asociar al uso de bolsas de hielo, que se aplican por 2 a 3 minutos cuando aparecen las molestias, logrando una muy buena respuesta. Para mejorar la calidad de la piel de la vulva se puede utilizar aceite vegetal o de oliva que puede funcionar como emolientes, así como óxido de zinc que genera una barrera protectora, pudiendo aplicarse 2 veces al día.

El uso de anestésicos tópicos como lidocaína, pueden aliviar los síntomas en ciertas circunstancias como postcoito, y puede utilizarse tan seguido como sea necesario. También se han

utilizado antidepresivos tópicos como doxepina al 5% en crema, gabapentina entre 2% y 6% o amitriptilina al 2%, mezclada con baclofén al 2%, aplicada en las áreas donde hay más dolor.

Otra alternativa son los moduladores del dolor. El uso de moduladores del dolor neuropático, incluyendo fármacos como los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, por ejemplo), pueden ayudar a disminuir el dolor crónico de origen neuropático a través de una acción central, alterando la transmisión de impulsos del dolor hacia el cerebro desde el cuerno dorsal. La evidencia que avala su uso es escasa y los pocos ensayos clínicos aleatorizados no han demostrado superioridad de este grupo de medicamentos contra placebo o medidas generales.

El uso de nuevos anticonvulsivantes como la pregabalina para el dolor vulvar crónico tiene sustento en pequeños estudios que han demostrado su eficacia. Tiene la ventaja que se puede combinar con antidepresivos tricíclicos, ya que tienen mecanismos de acción diferentes.

La escisión quirúrgica del vestíbulo vulvar conocido como vestibulectomía es una opción que debe ser evaluada con cautela en mujeres con vulvodinia localizada, una vez que no han funcionado los tratamientos mencionados con antelación. Se reporta una tasa de éxito entre el 60% y 80% a corto plazo, y se sugiere mantener el tratamiento con medicamentos moduladores del dolor postcirugía para evitar las recurrencias.

## Vaginismo

Se asocia con frecuencia a vulvodinia. Es importante su diagnóstico oportuno y tratamiento, ya que si se trata de manera exitosa la vulvodinia y se pasa por alto el vaginismo, nuestras pacientes no van a tener una mejoría significativa de su calidad de vida.

Su enfrentamiento inicial debería ser kinésico, incluyendo ejercicios del piso pélvico y *biofeedback*. Se reporta un éxito cercano al 80% con este manejo en pacientes con diagnóstico de vaginismo. Otra alternativa es el uso de dilatadores vaginales,

para liberar la tensión de los músculos del piso pélvico, en especial utilizarlos previo al coito, lo que podría disminuir la dispareunia de penetración que afecta a este grupo de pacientes. Cuando no hay buena respuesta con terapia conservadora, se promueve el uso de baclofén intravaginal o inyecciones de bótox, aunque no hay evidencia en la actualidad que avale su uso.

## Lecturas recomendadas

- Cheong YC, Smotra G, Williams AC. Non-surgical interventions for the management of chronic pelvic pain (Review). The Cochrane Collaboration. 2014.
- Consensus Guidelines for the Management of Chronic Pelvic Pain. SOGC Clinical Practice Guidelines, N° 164, Part two of two, September 2005.
- Consensus Guidelines for the Management of Chronic Pelvic Pain. SOGC Clinical Practice Guidelines, N° 164, Part one of two, August 2005.
- Engeler D, Baranowski AP, Elneil S, Hughes J. Guidelines on chronic pelvic pain. © European Association of Urology. 2012.
- Fred M, Howard, MS. Chronic pelvic pain. Clinical gynecologic series: an expert's view. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Vol. 101, N° 3, March 2003.
- Noncyclic chronic pelvic pain therapies for women: Comparative effectiveness. Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services. AHRQ Publication N° 11(12)-EHC088-EF, January 2012.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Therapies targeting the nervous system for chronic pelvic pain relief. Scientific Impact Paper N° 46, January 2015.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Acupuncture and chinese herbal medicine for women with chronic pelvic pain. Scientific Impact Paper N° 30, February 2012.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The initial management of chronic pelvic pain. Green-top Guideline, N° 41 May 2012.

## Capítulo 22

# ENDOMETRIOSIS

CLAUDIA CELLE T., CRISTIÁN POMÉS C. Y GUILLERMO DURRUTY V.

## INTRODUCCIÓN

La endometriosis se define como la presencia de tejido glandular y estromal del endometrio, fuera de la cavidad uterina. La presencia de este tejido ectópico produce, en la pelvis, un proceso inflamatorio crónico estrógeno dependiente. Los sitios más comúnmente afectados son las vísceras pélvicas y el peritoneo. La extensión de la enfermedad puede variar desde escasas y mínimas lesiones en órganos normales y anatómicamente conservados hasta grandes quistes ováricos endometriósicos que distorsionan la anatomía tubo-ovárica y extensa fibrosis o adherencias que comprometen el colon, vejiga y uréteres.

Se estima que la endometriosis afecta a entre 5% y 10% de mujeres en edad reproductiva, y comúnmente se asocia a algia pélvica e infertilidad. La probabilidad de endometriosis se ve aumentada en pacientes con alteraciones anatómicas del tracto reproductivo y consecuente obstrucción al flujo de salida, así como en pacientes nulíparas, con infertilidad e intervalos prolongados entre embarazos. Se ha visto que en mujeres con familiares de primer grado portadoras de endometriosis la probabilidad aumenta entre 3 y 10 veces, lo que hace posible un cierto grado de factor hereditario de la misma.

La mayor incidencia de endometriosis es en pacientes que son sometidas a laparoscopías diagnósticas como parte de la evaluación de infertilidad o algia pélvica, alcanzando entre 20% y 50%.

## ETIOLOGÍA

Varias teorías han sido propuestas para explicar la etiología de esta enfermedad. Se enumeran a continuación:

- Teoría de Sampson o menstruación retrógrada: siembra de tejido endometrial menstrual, por reflujo a través de las trompas de Falopio.
- Metaplasia celómica: transformación (metaplasia) de epitelio celómico a tejido endometrial.
- Transporte de fragmentos de endometrio vía vascular o linfática.
- Alteraciones inmunológicas:
  - Falla de los mecanismos inmunológicos que determina la no destrucción del tejido ectópico.
  - Macrófagos que habitan el líquido peritoneal promueven secreción de factores de crecimiento y citoquinas, favoreciendo la proliferación del tejido ectópico.
  - Actividad reducida de los *natural killers*.

Ninguna de ellas por sí sola explica la totalidad de la enfermedad, lo que hace más probable que sea producto de una combinación de estos factores. Asimismo la menstruación retrógrada ocurre en casi todas las mujeres, aunque solo entre 5% y 10% desarrolla la enfermedad.

En la endometriosis la inflamación es la particularidad principal de las lesiones y se caracteriza por sobreproducción de citoquinas,

prostaglandinas y otras sustancias inflamatorias que promueven algia pélvica y que pueden estar asociadas a infertilidad. El estrógeno promueve la sobrevida y persistencia de las lesiones endometriales, así como también lo hace la respuesta inmune alterada.

## CLASIFICACIÓN Y TIPOS

### Endometriosis peritoneal

Los implantes peritoneales rojos y el endometrio son considerados tejidos similares. De esta forma se establece la teoría de que los implantes rojos constituyen la primera etapa de la endometriosis peritoneal. Las lesiones rojas tienen glándulas proliferativas, con epitelio columnar o pseudoestratificado igual que el endometrio normotípico. Las lesiones rojas son las más activas, las con mayor vascularización y se ubican en la superficie peritoneal. Debido a una insuficiente remoción de tejido ectópico endometrial, secundario a las alteraciones inmunológicas previamente elucidadas, se produce una reacción inflamatoria con un posterior proceso de cicatrización que recubre dichos implantes, evolucionando de esta forma a lesiones negras y al final a lesiones blancas. Este último fenómeno se debe a la disminución progresiva de la vascularización y posterior fibrosis y retracción que da origen a estas lesiones cicáticas (blancas), correspondientes a placas de colágeno antiguo.

### Endometriosis ovárica

La endometriosis quística ovárica o endometrioma es la formación de un quiste ovárico que está rodeado de una pseudocápsula adyacente a tejido ovárico sano. Es la ubicación más común de la endometriosis y afecta a entre 17% y 44% de todas las pacientes afectadas por la enfermedad. La Tabla 22-1 resume las ubicaciones de la enfermedad por orden de frecuencia.

Se han propuesto tres hipótesis para intentar explicar la patogénesis de los endometriomas.

- Invaginación de lesiones endometriósicas sobre corteza ovárica.

**Tabla 22-1. Ubicación por orden de frecuencia**

Ovarios
Fondos de saco anterior y posterior
Ligamento ancho (hoja posterior)
Ligamentos úterosacros
Útero
Trompas
Colon sigmoides
Apéndice cecal
Ligamentos redondos

- Origen de quistes ováricos funcionales.
- Metaplasia e invaginación de epitelio celómico que recubre el ovario.

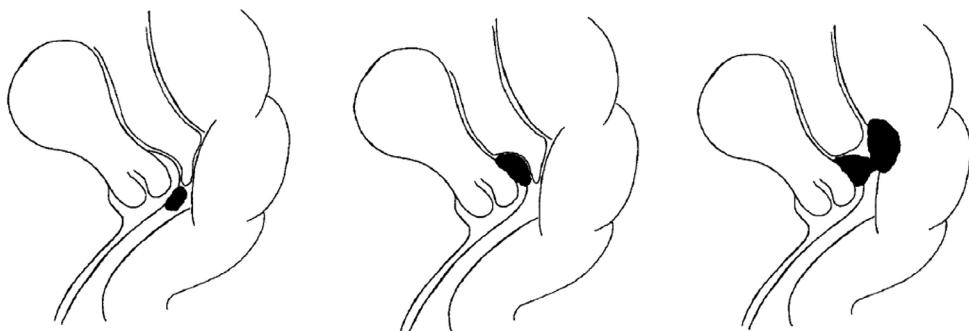
### Endometriosis de infiltración profunda

La endometriosis profunda (EP) es aquella que infiltra más de 5 mm dentro del peritoneo y que se ubica entre la cara posterior de la vagina, cara anterior de rectosigmoides y los ligamentos uterosacros la mayoría de las veces. En términos histológicos se asemeja a la adenomiosis y con probabilidad tiene un origen distinto al de la endometriosis peritoneal.

Incluye dos formas principales: endometriosis del tabique rectovaginal (ETRV) y endometriosis peritoneal severa con compromiso de los ligamentos uterosacros (EUS). La prevalencia de la endometriosis profunda en la población general se desconoce, y se estima en 1-2% en algunas series. En más del 95% de los casos se asocia a nódulo palpable y dolor severo. Entre 5% y 12% de pacientes la endometriosis profunda compromete el colon rectosigmoides. Se subdivide en tres tipos según la descripción de Koninckx: Tipo I, Tipo II y Tipo III (Figura 22-1).

La endometriosis profunda puede comprometer otros órganos pélvicos y regiones de la pelvis como los que se mencionan a continuación:

**Figura 22-1.** Clasificación de izquierda a derecha: Tipo I (tabique recto-vaginal), Tipo II (fórnix vaginal posterior) y Tipo III (lesión *diabolo-like* o en reloj de arena)



- Fondo de saco anterior y vejiga
- Fondo de saco de Douglas, colon rectosigmoides y tercio inferior del uréter
- Ovario y tercio medio del uréter

El examen clínico en este grupo de pacientes es por lo general insuficiente para la evaluación y diagnóstico de extensión de la enfermedad. La anamnesis es por lo tanto la herramienta más importante que tenemos para acercarnos al diagnóstico. La endometriosis profunda debe ser sospechada en toda mujer que presenta dolor hipogástrico invalidante, en especial dismenorrea, dispareunia profunda, disquexia y algia pélvica crónica severa. La presencia de disquexia severa, de sangre menstrual en las deposiciones, diarrea catamenial y dispareunia profunda son considerados factores de riesgo independientes y signos casi patognomónicos de endometriosis profunda.

### Endometriosis extra pélvica

Rara, pero existe en un 1%-2%, secundario a diseminación linfática o vascular de células endometriales. Por lo habitual son asintomáticas, pero pueden presentar dolor cíclico. Los implantes extrapélvicos más comunes son:

- Intestino: colon y recto (puede causar retorragia cíclica, constipación, obstrucción intestinal y otros)

- Porción proximal del uréter (dolor cólico lumbar, disuria y hematuria cíclica en algunos casos)
- Pulmonar: neumotórax, hemotórax, hemoptisis
- Umbilical
- Otros: piel, nervios, cerebro, vulva, vagina y cérvix

### DIAGNÓSTICO

Los síntomas y signos de la endometriosis varían entre pacientes, pudiendo estar relacionados con otras condiciones y patologías. Son sugerentes de endometriosis el dolor, que puede estar representado como dismenorrea, dispareunia, disquexia o algia pélvica crónica, y en algunas pacientes la infertilidad.

Es importante que la endometriosis se considere como un diagnóstico posible de algia pélvica en mujeres jóvenes para evitar el diagnóstico tardío, que por lo general ocurre después de 7-12 años desde el inicio de los síntomas.

Si bien la mayoría de las pacientes presentará alguno de los síntomas mencionados, es importante destacar que no existe una relación directa entre sintomatología y magnitud de la enfermedad. Un porcentaje no menor de pacientes es asintomática, en quienes el diagnóstico de las lesiones será un hallazgo incidental durante un acto quirúrgico.

En este grupo de pacientes es de vital importancia obtener una historia clínica detallada, enfocada en el dolor y en la historia reproductiva, en el uso de anticonceptivos hormonales, historia familiar de endometriosis, cirugías previas por endometriosis, etcétera. En suma, herramientas que nos ayudarán al diagnóstico y principalmente a enfocar el manejo.

### Examen físico

Lo más característico es la retroversión uterina fija. También la presencia, tanto de tumores anexiales, poco móviles y sensibles, como de nodularidad en los ligamentos uterosacros. Puede existir mayor sensibilidad al examen durante la menstruación. A la especuloscopía podrían observarse lesiones soleventadas y violáceas en el fondo del saco posterior, hallazgo característico de endometriosis del tabique rectovaginal (Figura 22-2).

**Figura 22-2. Endometriosis fondo de saco vaginal**



### Imágenes

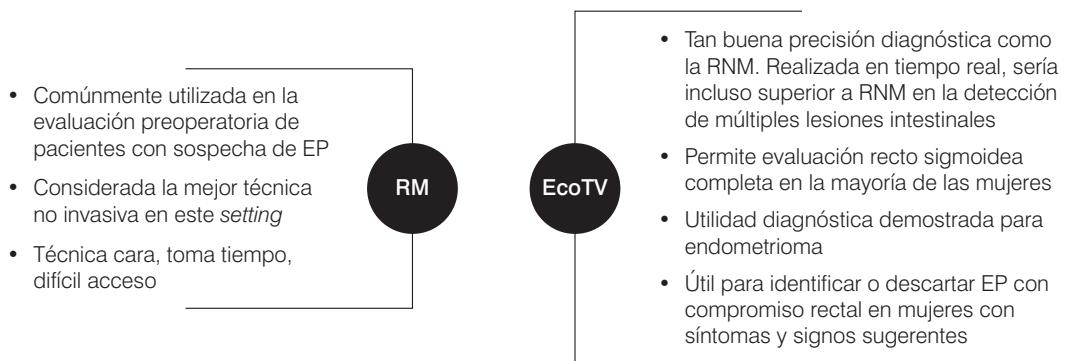
La sospecha clínica de endometriosis puede ser confirmada mediante el uso de imágenes. Esto en particular ante la sospecha de endometriosis ovárica y profunda, porque no es posible hacer el diagnóstico de endometriosis peritoneal o superficial.

Múltiples estudios han evaluado la capacidad diagnóstica de varias herramientas imagenológicas. Entre ellas, la resonancia nuclear magnética (RM) y la ecografía transvaginal. La primera es una herramienta útil y de amplio uso en muchos centros, aunque significa un alto costo para las pacientes.

La ecografía transvaginal, realizada por profesionales entrenados, debe ser el examen de primera línea dentro del estudio de pacientes con sospecha de endometriosis. Su uso para la evaluación de endometriosis profunda con compromiso rectovaginal ha sido estudiado extensamente en los últimos años y su utilidad ha sido muy demostrada, comparable e incluso mejor que la resonancia magnética en algunos grupos. Ambas técnicas, sin embargo, son operador dependiente, lo que hace necesario contar con un equipo entrenado.

Una reciente revisión sistemática evaluó el rol de la ecografía transvaginal para la detección de endometriosis profunda con compromiso intestinal, demostrando una sensibilidad de 91% y especificidad de hasta 98%. Concluyen que la ecografía transvaginal es, por lo tanto, una herramienta diagnóstica de gran utilidad y de fácil acceso para la detección no invasiva de endometriosis profunda con compromiso rectosigmoideo ( $LR + 30,36$ ,  $LR - 0,09$ ).

La endometriosis, sobre todo cuando es profunda, debe ser manejada por equipos multidisciplinarios y ginecólogos expertos sobre el manejo quirúrgico de esta patología. Si se dispone de una anamnesis acabada, un exhaustivo examen físico y un equipo entrenado en la evaluación ecográfica de la enfermedad, eventualmente se podría llegar a prescindir del uso de la resonancia magnética. En la Figura 22-3 se resumen

**Figura 22-3. Comparación entre RM y ecografía transvaginal en la detección de EP**

los puntos comparativos más importantes entre ambas técnicas.

## Laboratorio

No existe un test de laboratorio diagnóstico para la endometriosis. El Ca 125, marcador de superficie celular derivado del epitelio celómico, se ha visto que puede estar elevado en pacientes con endometriosis moderada y severa. No obstante, puede estar elevado por múltiples otras causas no relacionadas con la endometriosis, por lo que no se recomienda su uso rutinario como parte del estudio ante la sospecha de endometriosis. Comparado con la laparoscopía, la medición de Ca 125 no tiene valor como herramienta diagnóstica. Debe ser considerado, sin embargo, para el estudio y aproximación diagnóstico-terapéutica de los tumores anexiales.

## Cirugía

La prueba de referencia para el diagnóstico de endometriosis es la visualización directa en la laparoscopía y la confirmación anatomo-patológica.

Algunos hallazgos característicos incluyen lesiones típicas estrelladas sobre las superficies serosas del peritoneo. Estas lesiones pueden ser negras, cafés, rojas, azuladas, blancas o pequeñas lesiones quísticas con contenido hemorrágico antiguo. También endometriomas, adherencias y lesiones fibróticas retráctiles bajo los ovarios,

en los ligamentos uterosacros o en el tabique rectovaginal, con compromiso variable de colon, vejiga y uréteres.

## TRATAMIENTO

La endometriosis es una enfermedad crónica cuyo síntoma predominante es el dolor. Su grado de extensión no tiene relación con la frecuencia o intensidad de los síntomas. La etiología es desconocida y de probable origen multifactorial. Como no existe cura definida, el tratamiento debe ser efectivo y seguro para ser usado a largo plazo hasta que la paciente desee buscar un embarazo o hasta alcanzar la menopausia.

## Manejo médico del dolor

Los estrógenos son esenciales para el desarrollo de la enfermedad. El tratamiento médico busca, por lo tanto, bloquear su efecto. Según las recomendaciones recientes de la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) en la actualidad existen y están en uso los anticonceptivos hormonales, progestágenos puros y antiprogestágenos, agonistas y antagonistas de la GnRH e inhibidores de la aromatasa. No existe evidencia que apoye el uso de uno por sobre el otro, así que es importante que el tratamiento sea individualizado y aceptado por la paciente.

- **Anticonceptivos hormonales combinados orales.** Se consideran la primera línea de tratamiento del dolor asociado a endometriosis. Su efectividad ha sido demostrada. Si bien la evidencia es limitada, los anticonceptivos orales son ampliamente utilizados, probablemente por sus beneficios asociados como anticonceptivo y control de ciclo menstrual. Se ha visto que el uso continuo, sin el descanso semanal, podría ser beneficioso en términos de alivio del dolor.
- **Terapia progestativa pura oral.** Son una buena alternativa de tratamiento. Al ser solo progestágenos, inducen la deciduación del endometrio normotópico y ectópico, logrando con ello la atrofia de las lesiones y el consecuente alivio sintomático. Las progestinas disminuyen de manera efectiva el dolor y las recurrencias luego del manejo quirúrgico de igual forma que los anticonceptivos orales combinados. El problema de ambos métodos es la recurrencia de los síntomas una vez suspendido el tratamiento. Dentro de la terapia progestativa pura destaca el dienogest, progestina con actividad 19-nortestosterona selectiva. En dosis diaria de 2 mg ha demostrado ser mejor que el placebo en el alivio del dolor relacionado con la endometriosis e igual de efectivo que los agonistas de GnRH.
- **Dispositivo intrauterino Mirena.** Este método libera una dosis diaria de levonorlestrel local en la pelvis. De este modo se obtiene atrofia endometrial y amenorrea en hasta 60% de las usuarias y hasta 50% refiere alivio sintomático significativo después de 6 meses de uso. Una desventaja es que este método no inhibe la ovulación. De esta forma existe siempre el riesgo de desarrollar endometriomas.
- **Agonistas de la GnRH.** Se consideran la segunda línea de tratamiento en pacientes que no responden al uso de anticonceptivos orales combinados, progestágenos puros o

con recurrencia de síntomas. El más usado es el luproprion (acetato de leuprorelin) en dosis mensuales o trimestrales vía intramuscular. La efectividad de este método se debe al estado de hipogonadismo hipogonadotrópico en el que caen las pacientes, generando por un lado inactivación de las lesiones pélvicas y resolución del dolor, y por otro un estado de amenorrea secundaria que previene la siembra de nuevas lesiones peritoneales. Los agonistas de GnRH son efectivos en el control de los síntomas, aunque es un método que trae una serie de efectos secundarios asociados al déficit estrogénico como bochornos, sequedad vaginal, disminución de la libido y pérdida de densidad mineral ósea que no siempre es reversible. Es por este motivo que no debiera usarse por más de 6 meses a menos que se asocie a terapia de *add-back*.

Los agonistas de la GnRH junto con el Mirena debieran ser indicados en pacientes que tengan el diagnóstico de endometriosis confirmado por biopsia.

Existen otras alternativas de tratamiento como los inhibidores de la aromatasa que se ha demostrado de forma reciente que son efectivos en el tratamiento del dolor secundario a endometriosis. Si bien pueden ser considerados como opción de tratamiento sintomático y han mostrado ser efectivos, aún no existe suficiente evidencia que demuestre que sean superiores a los tratamientos hormonales vigentes en relación a la mejoría del dolor, satisfacción usuaria y efectos adversos. La evidencia actual recomienda su uso en pacientes refractarias a tratamiento médico de primera o segunda línea, o en pacientes con recurrencia de síntomas luego de una intervención quirúrgica.

En síntesis, se les recomienda a los clínicos el uso de tratamiento hormonal, porque disminuye el dolor asociado a la endometriosis.

No existe evidencia sólida que avale el uso de AINES para el manejo del dolor en estas pacientes, pero sabemos que las pacientes con dismenorrea

primaria responden de manera favorable, motivo por el cual se utilizan ampliamente para el manejo del dolor asociado a endometriosis y deben ser considerados como estrategia de primera línea junto con la terapia hormonal.

### Manejo quirúrgico de la endometriosis

El manejo médico puede ser suficiente en algunas pacientes para aliviar el dolor. Un porcentaje de pacientes, sin embargo, será refractario al tratamiento. A estas pacientes se les debe ofrecer resolución quirúrgica.

Previo a la cirugía la paciente debe tener una evaluación preoperatoria exhaustiva, ojalá por un cirujano ginecólogo experto en endometriosis, con evaluación imagenológica (al menos ecografía transvaginal y resonancia magnética en casos seleccionados) y Ca 125, si presenta tumor anexial asociado. Los riesgos quirúrgicos deben ser discutidos de modo meticuloso con la paciente y por supuesto contar con un debido consentimiento informado.

La cirugía de endometriosis puede ser conservadora o definitiva. Esto dependerá del objetivo por el cual se planteó la cirugía en un principio y del resultado reproductivo deseado por la paciente. La cirugía conservadora busca restaurar la anatomía pélvica y aliviar el dolor, y en general se indica a pacientes jóvenes en edad reproductiva con deseo de embarazo. Puede incluir solo desde fulguración de focos de endometriosis

superficial/peritoneal hasta escisión de lesiones, quistectomía en presencia de endometriomas, salpingectomía en casos de distorsión severa de la anatomía y resección de lesiones que invadan órganos adyacentes: vejiga, uréteres, colon y apéndice (Figura 22-4).

La cirugía definitiva incluye histerectomía total más salpingo-ooforectomía bilateral (SOB), además de la remoción de toda lesión visible de endometriosis en la pelvis. Las pacientes afectadas con la enfermedad suelen ser jóvenes y muchas de ellas habiendo cumplido paridad, o refractaria a tratamiento, optarán por manejo definitivo incluso antes de los 40 años. La histerectomía sin salpingo-ooforectomía bilateral puede ser una opción en estas pacientes, siempre y cuando no haya compromiso ovárico. Bajo este concepto, y en presencia por ejemplo de un solo ovario comprometido, es válido ofrecer una histerectomía con salpingo-ooforectomía unilateral para conservar algo de función ovárica.

La endometriosis es una enfermedad, como hemos discutido extensamente, estrógeno dependiente. La remoción de ambos ovarios crea un estado postmenopáusico que en teoría debiera ser efectivo en tratar el dolor asociado a la endometriosis. Sin embargo, la menopausia quirúrgica precoz (secundario a la ooforectomía bilateral) puede ser deletérea para la salud de las pacientes, por el riesgo de osteoporosis y de eventos cardiovasculares entre otros.

**Figura 22-4 . ETRV. Resección quirúrgica del nódulo con compromiso de vagina**



La mayoría de las pacientes presentará alivio del dolor solo con la histerectomía, sin salpingo-ooforectomía bilateral. Sin embargo, se ha descrito en algunas series que alrededor de 15% de pacientes tendrá persistencia de los síntomas y que entre 3% y 5% podría presentar recurrencia de la sintomatología. Esto se debe en su mayoría a la remoción incompleta de lesiones endometrióticas al momento de la cirugía. En general, las tasas de reoperación para pacientes en quienes solo se realiza histerectomía son bajas en comparación a la cirugía conservadora. Además, el beneficio de preservar uno o los dos ovarios con probabilidad sobrepasa el riesgo de presentar una recurrencia de la enfermedad, sobre todo en las pacientes que son jóvenes y optan por una cirugía definitiva. Independiente del caso, la paciente debe estar informada de todas estas situaciones y posibilidades cuando se planifica una cirugía definitiva.

Con la evidencia disponible en la literatura, la histerectomía por sí sola puede ser efectiva en el manejo del dolor asociado a la enfermedad. La ooforectomía bilateral tal vez aumenta la eficacia de la cirugía definitiva, pero se acompaña de efectos negativos en la calidad de vida de las pacientes y tiene potenciales efectos adversos asociados a la menopausia precoz.

En síntesis, la cirugía definitiva con histerectomía es una aproximación que debe ser considerada en pacientes con dolor importante, refractario a tratamiento, que hayan completado paridad o que vayan a histerectomía por alguna otra condición pélvica. La decisión de realizar o no la salpingo-ooforectomía bilateral debe ser realizada en conjunto con la paciente, la que debe ser informada de manera debida de los riesgos asociados.

El *gold standard* quirúrgico es por vía laparoscópica, independiente de la severidad de la enfermedad, debido a la mejor visualización de la pelvis, la rápida recuperación y retorno precoz a actividades en comparación a la laparotomía. En pacientes con endometriosis profunda la cirugía completa es posible, pero se asocia a tasas de

complicaciones significativas, en especial cuando existe un compromiso rectal. La cirugía en estos casos requiere de una evaluación multidisciplinaria, con evaluación previa por los respectivos equipos de coloproctología y urología, pues puede ser necesaria la resección intestinal o resección de lesiones vesicales para conseguir el alivio del dolor y debe ser realizado por cirujanos con experiencia.

### **Manejo quirúrgico de la infertilidad asociada a endometriosis**

La endometriosis es una enfermedad que afecta en lo principal a mujeres en edad fértil, por lo tanto el primer objetivo del tratamiento quirúrgico es la preservación de la función reproductiva. La aproximación quirúrgica debe buscar restaurar la anatomía, tratar el dolor, evitar las recurrencias y aumentar la tasa de embarazos de la forma menos invasiva posible. La evidencia actual apoya la quistectomía ovárica como el *gold standard* quirúrgico del endometrioma. A pesar de ello, existen dudas respecto del impacto negativo que esta intervención pueda tener sobre la reserva ovárica, dado la remoción y daño al tejido ovárico sano que se encuentra adyacente a la pseudocápsula del quiste. De hecho, los estudios histológicos revelan presencia de tejido ovárico normal con folículos en cirugías en que ha habido remoción de endometriomas.

En la actualidad la evidencia es categórica, y recientes metaanálisis han confirmado que sí existe daño a la reserva ovárica, secundario a la quistectomía, tanto para endometriomas como para quistes ováricos benignos. En los endometriomas el daño es claramente mayor, lo que se ve reflejado en una disminución más marcada de los niveles de la hormona antimülleriana (AMH) postoperatoria, lo que a su vez refleja el probable daño asociado a las características intrínsecas de la endometriosis ovárica. A pesar de todo lo anterior, no existe suficiente información aún para dilucidar cuáles son los factores de riesgo asociados al daño a la reserva ovárica que ocurre posterior a la cirugía. Algunos factores que se ha

visto podrían estar relacionados con un mayor daño, son el tamaño y la presencia de endometriomas bilaterales.

En síntesis, la endometriosis ovárica por sí sola puede afectar de modo negativo la reserva ovárica. Además, la edad es el factor de riesgo independiente más importante que afecta la reserva ovárica. Si a esto le sumamos el daño asociado a la cirugía, el potencial reproductivo se verá muy disminuido. Por lo tanto, el manejo de pacientes que presentan endometriosis ovárica debe considerar la totalidad de estos factores y condiciones para elaborar el mejor plan de manejo e informarlos debidamente.

La infertilidad es un diagnóstico frecuente entre las pacientes que tienen endometriosis. En mujeres con endometriosis mínima y moderada el tratamiento quirúrgico laparoscópico (escisión o fulguración de lesiones endometrióticas) es más efectivo en mejorar las tasas de embarazo que la laparoscopía diagnóstica. Asimismo, en mujeres con diagnóstico de infertilidad y que tienen endometriomas el cirujano debe realizar quistectomía y no solo fulguración del lecho para aumentar las tasas de embarazo espontáneo.

Dentro de la literatura para endometriosis moderada a severa no existen estudios clínicos randomizados que comparan el resultado reproductivo después de cirugía versus manejo expectante. Algunos estudios prospectivos habrían mostrado tasas de embarazo espontáneo bastante mejores en pacientes que van a cirugía comparado con las que tienen manejo expectante.

En aquellas pacientes que van a terapia de reproducción asistida (TRA) se ha visto que la intervención quirúrgica previa en mujeres con endometriosis mínima o moderada podría aumentar las tasas de implantación, de embarazo y de nacidos vivos. Sin embargo, esto basado en solo un estudio retrospectivo lo que no debe transformarse en una guía de tratamiento para todas estas pacientes. Para mujeres con endometriomas, se ha visto que no existe diferencia en las tasas de embarazo con terapia de reproducción asistida después de una quistectomía. Para

pacientes infériles con endometriosis profunda tampoco existe evidencia que avale realizar una escisión quirúrgica de las lesiones previo a esta terapia para mejorar el resultado reproductivo. La diferencia está en que en este último grupo de pacientes lo que por lo general condiciona la cirugía es el dolor, en cuyo caso el tratamiento quirúrgico debe ser completo.

En la Tabla 22-2 se resumen las recomendaciones del tratamiento quirúrgico según los grados de evidencia de las guías ESHRE 2014.

### Lecturas recomendadas

- Arruda MS, Petta CA, Abrao MS, Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod.* 2003; 18(4): 756-759.
- Cicco C, Corona R, Schonman R, Mallova K, Ussia A, Koninckx PR. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG.* 2011; 118: 285-291.
- Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooge T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014; 29 (3): 400-412.
- Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL, Remorgida V. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2011; 9: 89-98.
- Goncalves MO, Podgaec S, Dias JA, Gonzalez M, Abrao M. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum Reprod.* 2010; 25 (3): 665-671.
- Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometrioma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008, Issue 2. Art. No.: CD004992. DOI: 10.1002/14651858.CD004992.pub3.
- Hudelist G, English J, Thomas E, Tinelli A, Singer F, Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37: 257-263.

**Tabla 22-2.** Recomendaciones ESHRE 2014

ESHRE. Manejo quirúrgico endometriosis	Grados de evidencia
La cirugía para endometriomas debe ser la quistectomía ovárica y no el drenaje y fulguración, ya que la quistectomía reduce el dolor	A
Considerar la HT + SOB y resección de toda lesión visible mujeres que han completado parido con falta de respuesta a manejos más conservadores	Recomendación de buena práctica
En mujeres operadas por endometriomas $\leq 3$ cm el clínico debe realizar quistectomía para la prevención secundaria del dolor	A
Después de la quistectomía en mujeres que no desean embarazo de inmediato, aconseja recetar terapia con ACO combinados para la prevención secundaria de endometriomas	A
En mujeres infériles con endometrosis mínima a moderada se debe realizar laparoscopía quirúrgica (escisión o fulguración) más que laparoscopía diagnóstica para aumentar los embarazos en curso	A
En mujeres infériles con endometrioma que va a cirugía la quistectomía aumenta tasa de embarazo espontáneo	A
Aconsejar a pacientes de riesgo de función ovárica disminuida después de quistectomía	Recomendación de buena práctica
En mujeres infériles por endometriomas $\geq 3$ cm no existe evidencia que la quistectomía previo a TRA mejore las tasas de embarazo	A

Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod.* 2012; 27: 3412-3416.

Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis and treatment. *Fertil Steril.* 2012; 98: 564-571.

Kwon SK, Kim SH, Yun SC, Kim DY, Chae HD et al. Decline of serum antimüllerian hormone levels after laparoscopic ovarian cystectomy in endometrioma and other benign cysts: a prospective cohort study. *Fertil Steril.* 2014; 101 (2): 435-441.

Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril.* 1997; 68 (4): 585-596.

Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic

review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 3146-3154.

Risk B, Fischer AS, Loft HA, Turki R, Zahed HA et al. Recurrence of endometriosis after hysterectomy. *Facts Views Vis Obgyn.* 2014; 6 (4): 219-227.

Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Vigano P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum anti-müllerian hormone level modifications. *Fertil Steril.* 2012; 98: 1531-1538.

Squifflet J, Feger C, Donnez J. Diagnosis and imaging of adenomyotic disease of the retroperitoneal space. *Gynecol Obstet Invest.* 2002; 54(Suppl 1): 43-51.

Vercellini P, Barbara G, Abbiati A, Somigliana E, Vigano P et al. Repetitive surgery for recurrent symptomatic endometriosis: what to do? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 146 (1): 15-21.

## Capítulo 23

# DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL ABORTO

MAURICIO CUELLO F.

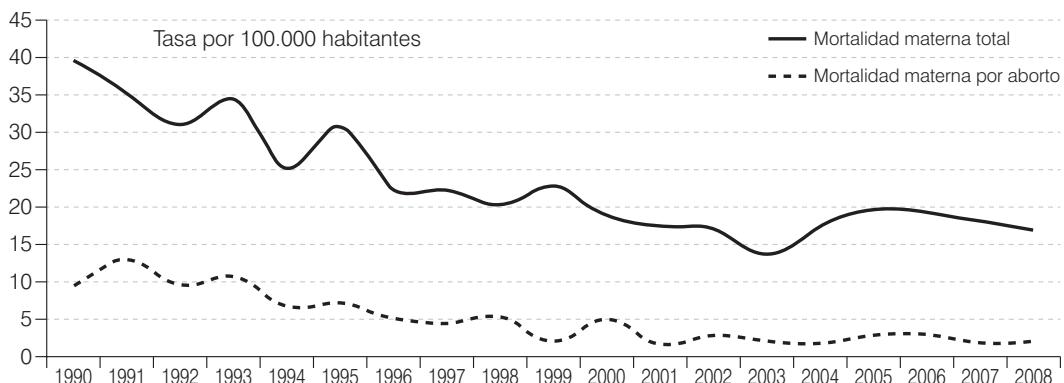
### GENERALIDADES

La principal causa de sangrado o metrorragia en el primer trimestre de la gestación es el síntoma de aborto. Como síntoma genera angustia en la embarazada y constituye una señal de alarma respecto de la viabilidad y curso futuro que tendrá la gestación. Aproximadamente 50% de las embarazadas que presentan este síntoma al final terminarán experimentando una pérdida reproductiva temprana o aborto espontáneo. A la fecha no existe intervención médica efectiva que permita modificar el determinismo de una gestación actual que en su génesis estaba destinada a ser no viable. Ello se fundamenta en las alteraciones subyacentes que causan dicha pérdida.

### EPIDEMIOLOGÍA

En Chile, según los registros del Minsal del 2008, se estiman en poco menos de 33.500 los egresos por pérdida reproductiva o aborto. La tasa de mortalidad materna atribuible al aborto en dicho año fue 2 por 100.000 nacidos vivos. El principal determinante en la reducción paulatina del impacto del aborto como causa de muerte materna se debe al acceso a la planificación familiar y el uso de formas más seguras de interrupción en aquellos casos de aborto inducido mediante la administración de misoprostol (Figura 23-1).

Figura 23-1. Evolución de la mortalidad materna y de la mortalidad materna por aborto entre 1990 y 2008



Fuente: DEIS, Minsal, Chile.

## DEFINICIONES

### Pérdida temprana del embarazo o aborto espontáneo de primer trimestre (*miscarriage*).

Se define como embarazo intrauterino, no viable, ya sea un saco gestacional donde no se identifica embrión (huevo anembriónado) o un embrión o feto sin actividad cardíaca (aborto retenido) dentro de las primeras 12<sup>+6</sup> semanas de gestación.

Se trata de un evento común durante la gestación. Aproximadamente 10% de los embarazos clínicos diagnosticados experimentará un aborto. De hecho el aborto espontáneo constituye la causa más común de pérdida de un embarazo (80% de los casos).

La principal causa del aborto espontáneo es la presencia de anomalías cromosómicas fetales (50% de los casos).

Los principales factores de riesgo para experimentar un aborto son la edad materna avanzada y el haber experimentado un aborto de manera previa. En la Tabla 23-1 se resume el riesgo de aborto, dependiendo de la edad materna.

**Tabla 23-1.** Riesgo de aborto según edad materna

Edad materna (años)	% aborto
20 a 30	9 a 17
35	20
40	40
45	80

Previo a producirse el aborto, es común que la embarazada experimente síntomas de aborto, esto es, sangrado vaginal escaso a moderado asociado a dolor cólico hipogástrico.

Su diagnóstico se basa en el cuadro clínico, la medición de niveles de gonadotrofina coriónica (beta HCG) y el uso de ultrasonografía. El diagnóstico diferencial incluye las otras dos grandes causas de sangrado genital durante el

primer trimestre, esto es, embarazo ectópico y la enfermedad del trofoblasto (mola parcial o completa).

La ultrasonografía (US) es fundamental para confirmar la ubicación intrauterina de una gestación y para confirmar su viabilidad. Desde la década de los noventa, diferentes criterios y puntos de corte se han usado para definir la presencia de una gestación viable intrauterina basado en la edad gestacional presunta, niveles de beta HCG y equipamiento disponible. Con el uso cada vez más rutinario y temprano de los test de embarazo, que miden gonadotropina coriónica en orina, la discontinuación reciente de anticoncepción, no es infrecuente que exista un período de penumbra en donde en la paciente con sangrado genital no sea posible precisar la edad gestacional, si se trata de una gestación intrauterina o no (gestación ectópica) y más aún si es viable o no. Cabe señalar, que el 50% aproximado de los embarazos detectados mediante test de embarazo, al final no serán detectables de forma clínica. En aquellos donde el embarazo es de localización incierta, por la precocidad del diagnóstico o por edad gestacional dudosa, resultará indispensable el hacer seguimiento con beta HCG cuantitativa para predecir la viabilidad como también el momento cuando es recomendable hacer la ultrasonografía con chances de pesquisar de modo efectivo una gestación intrauterina. De manera reciente, dos metaanálisis que siguieron mujeres con una gestación de viabilidad y localización incierta pusieron en jaque los cortes considerados de manera tradicional como diagnóstico de pérdida reproductiva temprana. Al inicio se consideró que un embrión con una longitud céfalo nalga (CRL) de 5 mm, sin latidos presentes o un saco gestacional vacío mayor de 16 mm, debían de ser considerados diagnósticos de una pérdida. Sin embargo, los embarazos seguidos por ultrasonografía hasta las 11 a 14 semanas de gestación demostraron que el corte de los 5 mm para el CRL y 16 mm para el saco vacío se asociaban a 8,3% y 4,4% de falsos (+), de forma respectiva. Es por ello que ahora

**Tabla 23-2.** Hallazgos ultrasonográficos sugerentes y diagnósticos de pérdida gestacional temprana (huevo anembrión o aborto retenido)

Hallazgos diagnósticos de pérdida gestacional temprana	Hallazgos sugerentes, pero no diagnósticos
CRL $\geq$ 7 mm en ausencia de LCF (+)	CRL < 7 mm y ausencia de embrión con LCF (+)
Saco gestacional $\geq$ 25 mm en ausencia de embrión	Saco gestacional de 16 a 24 mm en ausencia de embrión
Ausencia de embrión con latidos (+) a dos semanas de una primera US que mostró un saco gestacional sin saco vitelino	Ausencia de embrión con LCF (+) entre 7 y 13 días después de una primera US con saco gestacional vacío (sin saco vitelino)
Ausencia de embrión con latidos (+) luego de 11 días de una primera US que mostró un saco gestacional con saco vitelino	Ausencia de embrión con LCF (+) entre 7 y 10 días después de una primera US con saco gestacional y saco vitelino presente Ausencia de embrión después de $\geq$ 6 semanas desde la FUR Amnion vacío (amnios visible adyacente al saco vitelino, en ausencia de embrión) Saco vitelino aumentado de tamaño ( $>$ 7 mm) Saco vitelino pequeño en relación al tamaño del embrión (diferencia $<$ 5 mm entre tamaño de saco y CRL)

se recomienda como puntos de corte: 5,3 mm para el CRL y 21 mm para el saco vacío. Ante la duda sobre viabilidad, se recomienda repetir la ultrasonografía al menos 7 a 10 días (algunas guías sugieren hasta 2 semanas de intervalo) después de la inicial para evidenciar el crecimiento, la aparición de saco vitelino o embrión en un saco vacío, antes de certificar una pérdida temprana o aborto. En la Tabla 23-2 se resume la recomendación del consenso de radiólogos en ultrasonografía.

**Pérdida gestacional tardía no viable o aborto de 2º trimestre.** Se define como la pérdida reproductiva que ocurre en el segundo trimestre de la gestación, esto es, desde la semana 13 hasta antes de alcanzarse la viabilidad fetal (20 a 22 semanas).

## MANEJO DE LA PÉRDIDA REPRODUCTIVA TEMPRANA

Se han definido en términos históricos diferentes situaciones clínicas que determinan el manejo de la pérdida reproductiva temprana. Estas son:

- **Síntomas de aborto:** embarazada que presenta contracciones uterinas dolorosas asociadas a sangrado vaginal de cuantía variable, pero menor que una menstruación. No hay modificaciones cervicales.
- **Aborto en evolución o inevitable:** embarazo con pronóstico ominoso, que con alta probabilidad terminará en una pérdida. Además de los síntomas ya descritos, se asocia a modificaciones cervicales: cuello dilatado, permeable, consistencia disminuida, acortado, útero ocupado. Se incluyen aquí

el huevo roto (pérdida de líquido claro por genitales), infectado o no (flujo genital de mal olor), el desprendimiento ovular (útero ocupado, muy sensible u doloroso, con cuello en trompo sin púa) y la metrorragia abundante (con coágulos).

- **Aborto incompleto:** corresponde a la embarazada que ha experimentado ya la pérdida, pero en la cual aún quedan restos ovulares en la cavidad: cuello permeable, se palpan restos en el interior de una cavidad uterina de tamaño menor para la edad gestacional estimada. Producto de ello existe aún sangrado genital de regular a gran cuantía.
- **Aborto completo:** corresponde al caso donde se ha producido la expulsión completa del contenido uterino (el útero es de tamaño casi normal y el cuello ha comenzado a cerrarse, con sangrado en remisión).
- **Aborto retenido o huevo anembriónado, no sintomático:** presencia intrauterina de embrión o feto sin actividad cardíaca o de saco gestacional vacío sin embrión.
- **Aborto inducido (interrupción voluntaria):** todo embarazo viable o no con evidencias o sospecha fundada de maniobras con el fin de interrumpirlo, en cualquiera de las etapas o categorías antes mencionadas.
- **Aborto séptico:** cualquiera de las categorías o etapas del aborto ya mencionadas que presente fiebre sobre 38°C en dos tomas separadas por 6 horas. Puede asociarse a contracciones uterinas dolorosas, flujo genital purulento con o sin mal olor del orificio cervical externo (OCE). Se incluye también en esta categoría todo aborto con dispositivo intrauterino asociado a fiebre. Se considera de alto riesgo dentro de esta categoría aquellos con edad gestacional > 8 semanas, o que tengan asociado fiebre por más de 24 horas, signos de compromiso miometrial, anexial o peritoneal, salida de flujo purulento por orificio cervical externo, con o sin mal olor.

En la actualidad no resulta infrecuente, dado el diagnóstico y control prenatal cada vez más precoz del embarazo, que la certificación de una pérdida reproductiva se haga en una paciente asintomática. Para ella hoy se distinguen tres formas de manejo: expectante, médico o evacuación quirúrgica.

Distinto es el escenario de la paciente sintomática, ya sea con aborto inevitable o incompleto, donde la intervención médica requerirá del manejo activo a fin de mitigar el dolor y controlar el sangrado asociado.

**Manejo expectante.** Este se reserva para las pacientes asintomáticas con gestación menor de 12 semanas, a quienes explicados los riesgos y beneficios, acepta que el proceso de pérdida se complete de manera natural o espontánea.

Varios estudios de manejo expectante han logrado demostrar que esta alternativa es segura y permite lograr un aborto completo espontáneo en 80% de los casos en un plazo razonable y tolerado por la paciente (hasta 8 semanas).

En general, no se recomienda el manejo expectante en gestaciones mayores de 12 semanas, por el riesgo eventual de sangrado abundante al momento de producirse el trabajo de aborto. Tampoco se recomienda el manejo expectante en casos de sospecha de aborto incompleto, hemorragia actual, anemia severa o mujeres portadoras de trastornos hereditarios de la hemostasia, en que debe privilegiarse el manejo activo y la evacuación. Tampoco debe ser indicado ante la sospecha de infección.

Ante la elección de este manejo, la paciente debe ser instruida sobre los síntomas que experimentará al momento de iniciarse el trabajo de aborto (dolor cólico y sangrado), las medidas a tomar (uso de analgésicos/antiinflamatorios) y el momento de requerir atención médica. Asimismo debe advertirse que el manejo expectante no exime de requerir una evacuación instrumental y que puede ser necesario si el aborto espontáneo no es completo. Al respecto se define como

aberto completo por ultrasonografía, un grosor endometrial < 30 mm (aunque igual puede considerarse completo con un grosor mayor si se está en ausencia de sangrado o dolor).

Frente a un aborto completo, acaecido en domicilio o confirmado en el hospital, siempre deberá haber seguimiento con beta HCG cuantitativa hasta la negativización.

**Manejo médico.** Esta modalidad está indicada en pacientes que no desean manejo expectante o que desean acortar el intervalo expectante, pero sin aumentar el riesgo de evacuación instrumental. También es de elección en pacientes con aborto del segundo trimestre, previo a realizar la evacuación quirúrgica o instrumental.

El fármaco de elección para el manejo médico es el misoprostol (análogo de la PGE1), de preferencia administrado por vía vaginal o sublingual. Bien indicado, reduce la necesidad de evacuación instrumental en hasta 60% y acorta de modo significativo el intervalo para lograr un aborto completo comparado con el placebo.

Un estudio randomizado demostró que 400 µg administrados por vía vaginal eran asimismo efectivos que 800 µg en lograr un aborto completo (83,2% vs. 87,8%). La ventaja de la dosis más alta estuvo en un intervalo más corto para lograr el aborto y el menor uso de una segunda dosis del fármaco.

A la fecha no se ha demostrado que el uso de misoprostol en paciente con sospecha de aborto incompleto se beneficien en términos de reducir la necesidad de evacuación instrumental.

En países donde la legislación permite la interrupción voluntaria del embarazo, el misoprostol constituye una forma segura de interrupción, permitiendo el manejo ambulatorio. En nuestro país, la indicación solo se restringe al marco intrahospitalario.

En aquellas pacientes donde el misoprostol tuvo como resultado un aborto completo, deberá confirmarse de manera necesaria con ultrasonografía y hacer seguimiento con beta HCG cuantitativa hasta la negativización.

**Manejo quirúrgico o instrumental.** Es la mejor alternativa para pacientes con un aborto incompleto (restos ovulares retenidos en la cavidad uterina), en particular si se asocia a hemorragia profusa o activa, inestabilidad hemodinámica o signos de infección. También puede ser alternativa para pacientes con anemia severa, trastornos de la hemostasia o enfermedades cardiovasculares. Además, es una opción para pacientes asintomáticas que no desean manejo médico o expectante.

Por años, la alternativa de manejo quirúrgico fue el uso de legrado uterino mediante cucharillas o curetas, asociado o no al uso de dilatadores. Algunos estudios recientes han demostrado que el uso de aspiración manual o eléctrica, durante el primer trimestre, es similar o tiene un éxito terapéutico superior, menor riesgo de secuelas (sinequias uterinas), pudiendo realizarse con anestesia local y siendo un procedimiento bien tolerado por la pacientes.

En relación a las complicaciones, las tres modalidades tienen riesgo similar de sangrado (requerimiento de transfusión < 0,5 a 1%) e infección (< 1 a 2%). Por tanto, la paciente tiene el derecho de escoger la modalidad a usar.

Respecto al empleo profiláctico de antibióticos en relación a una evacuación instrumental, no existe evidencia que avale la reducción en la tasa de infecciones asociadas al procedimiento.

## ABORTO CON INDICACIÓN DE HOSPITALIZACIÓN

A saber:

- Aborto inevitable o en evolución
- Aborto incompleto
- Aborto séptico
- Aborto retenido que no desea manejo expectante

En toda paciente hospitalizada debe garantizarse el apoyo psicológico, el adecuado manejo del dolor y solicitar exámenes (Hto y Rto Blancos, Grupo Rh).

**Indicaciones para el manejo del aborto séptico.** Depende de si se trata de un aborto de bajo o alto riesgo.

#### Bajo riesgo:

- Hospitalizar
- Hemograma VHS (Hto, Rto Blancos), grupo Rh
- Régimen hídrico por 6h
- Control de signos vitales horario, incluyendo diuresis por 2 a 6h
- Antibioticoterapia:
  - Primera línea: metronidazol (MTZ, 500 mg cada 6 a 8h) + ceftriaxona (1 gramo ev/día) por 3 a 5 días
  - Clindamicina oral (20 mg/kg) en 3 a 4 dosis diarias + gentamicina en dosis única diaria (3 mg/kg) por 3 a 5 días
  - MTZ (500 mg cada 6 a 8h) + gentamicina en dosis única diaria (3 mg/kg) por 3 a 5 días
  - Ciprofloxacino 500 mg/12h oral más MTZ 500 mg cada 6h por 3 a 5 días

#### Alto riesgo:

- Hospitalizar
- Hemograma VHS, Bilirrubina (P. hepáticas), orina completa, pruebas de coagulación, gases arteriales
- Régimen cero, al menos las primeras 6h hasta verificar la evolución inicial y resultado de los exámenes
- Vía venosa permeable, reanimación volumen según evaluación inicial
- Hoja de shock horaria por al menos 6h hasta reevaluar curso clínico y resultados de exámenes. Sonda Foley y balance hídrico
- Antibioticoterapia
  - Primera línea: clindamicina (20-40 mg/kg) en tres o cuatro dosis IV más gentamicina (3-5 mg/kg) IM en dosis única diaria. Al tercer día de tratamiento, si hay buena respuesta se puede bajar dosis de tratamiento (usar clindamicina oral). Duración: 5 a 7 días.

- MTZ 500 mg cada 6h IV + gentamicina 3-5 mg/kg IM en dosis diaria. Si hay buena evolución, al tercer día se puede suspender la gentamicina y pasar MTZ a vía oral. Duración: 5 a 7 días
- Ceftriaxona 1 gramo/día IV + MTZ 500 mg cada 6h por 24 a 48h. Si hay buena evolución, se puede reducir dosis y cambiar a vía oral. Duración: 5 a 7 días.

**Momento de la evacuación uterina en caso de aborto séptico.** Con 24h afebril o 48h de cobertura si está febril. La única situación en que se realiza evacuación antes de ese período es la metrorragia abundante que puede desestabilizar hemodinámicamente a la paciente. En este caso se procede a la evacuación de los restos ovulares, si las condiciones cervicales lo permiten, mediante el uso de una pinza Foerster, seguida de aspiración o legrado. Si el aborto se asocia a placenta previa oclusiva o desestabilización hemodinámica, la indicación es la histerectomía.

#### Indicaciones de resolución quirúrgica frente a un cuadro de shock séptico:

- Persistencia de la alteración de la perfusión tisular evidenciada por: diuresis < 30 ml/h a pesar de la reanimación con volumen y uso de drogas vasoactivas (dopamina).
- Acidosis metabólica severa, superior a un exceso de base < 10, que no se corrige con una mejoría en la perfusión tisular, necesitándose de bicarbonato de sodio.
- Disociación pulso-temperatura: taquicardia (> 100 latidos por min) con temperatura < 36,5°C, descartada la hipovolemia, en especial por anemia aguda.
- Signos locales de miometritis o peritonitis
- Metrorragia masiva que requiere transfusión para la estabilización hemodinámica transitoria, signos de coagulación intravascular (CID)

Nota: en caso de *shock séptico*, la decisión de resolución quirúrgica debe ser precoz si se quiere impactar en las chances de sobrevida (dentro de 2 horas de iniciado el proceso de *shock*). Por lo habitual implicará la remoción del útero y los anexos. Recordar: el objetivo es salvar la vida, no la función ovárica.

#### **Recomendaciones postaborts:**

1. **¿Cuándo embarazarse?:** no existen estudios de calidad que apoyen o justifiquen diferir un determinado tiempo una nueva concepción post aborto ni hay beneficio demostrado en términos de reducir la incidencia de un nuevo aborto. Algunos autores recomiendan diferir dos semanas el inicio de la actividad sexual a fin de minimizar el riesgo de infección.
2. **Si desea planificación familiar o anticoncepción:** puede iniciarse luego del postaborts. No existe contraindicación a la instalación o uso de un dispositivo intrauterino ni hay mayor riesgo de expulsión cuando se inserta de modo inmediato comparado con la instalación diferida (2 a 6 semanas postaborts). El riesgo de expulsión en tal escenario oscila entre el 2% y 5%.

3. **¿Cuándo debe administrarse profilaxis antiRh?:** en general, es recomendable administrar profilaxis en toda mujer Rh (-) no sensibilizada. La dosis recomendada es 50  $\mu\text{g}$  de inmunoglobulina postaborts o dentro de las primeras 72 horas. Si no existe disponible, entonces usar la dosis disponible en forma para administración postparto (300  $\mu\text{g}$ )

4. **¿Debe solicitarse estudio etiológico postaborts?:** se recomienda solo después de un segundo aborto. En tales casos el estudio debe estar enfocado a la búsqueda de alteraciones embrionarias (defectos cromosómicos, genéticos), alteraciones de la placentación (trombofilias, factor inmune, factor endocrino) y alteraciones estructurales o funcionales (malformaciones uterinas, disfunción cervical, síndrome de Ashermann).

#### **Lecturas recomendadas**

Orientaciones técnicas para la atención integral de mujeres que presentan un aborto y otras pérdidas reproductivas. Minsal, 2011.

Prager S, Dalton V, Allen R. Early pregnancy loss. Practice Bulletin ACOG. May 2015; 150: 1-10.

## Capítulo 24

# ABORTO RECURRENTE

ALEJANDRO MANZUR Y.

### INTRODUCCIÓN Y DEFINICIONES

Se denomina aborto recurrente o habitual a cualquier pareja que ha sufrido tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de las 20 semanas de gestación. Se reserva el término de abortadora recurrente primaria si la pareja no ha tenido embarazos viables entre sí, y abortadora secundaria, si ha existido al menos uno viable. Esta definición no es solo semántica, pues permite orientar tanto en el estudio como en el pronóstico de fertilidad, haciendo menos probable una base genética cuando se trata de abortadoras secundarias. No obstante, un reciente trabajo demostró que la probabilidad de ser portador de una translocación balanceada era la misma en parejas con abortos consecutivos que en aquellas con dos o tres abortos esporádicos. Este hallazgo podría cambiar la definición y el estudio de parejas con aborto recurrente, en la medida en que se publique alguna evidencia similar por otros autores.

El aborto espontáneo es lejos la complicación más frecuente de cualquier gestación, estimándose que 15% de los embarazos clínicos terminan en aborto, y que el 25% aproximado de las mujeres experimentarán un aborto clínicamente reconocido a lo largo de su vida reproductiva. Esta cifra podría estar subvalorada si consideramos que entre 30% y 50% de los embarazos se detienen de manera precoz en su desarrollo, los llamados

embarazos bioquímicos o subclínicos, que por lo general la mujer no alcanza a reconocer por presentar escaso o ningún atraso menstrual. Dichos abortos obedecen en lo principal a un desorden cromosómico esporádico de esa gestación en particular y no constituyen un factor de riesgo para embarazos futuros. Afortunadamente, solo el 5% de las parejas en edad reproductiva experimenta dos abortos espontáneos clínicos consecutivos, y entre 1-3% sufren tres o más abortos. Esta última cifra es superior a la esperable en términos estadísticos como consecuencia del azar (0,5%), deduciéndose que existe un grupo de parejas más proclives a abortar, que merecen nuestro máximo esfuerzo y comprensión para lidiar con el sentimiento de frustración que con frecuencia comparten las pacientes y sus equipos médicos tratantes.

La importancia de distinguir entre aborto esporádico y recurrente radica, tanto en el pronóstico como en la necesidad de realizar estudios en la pareja. Aquellas con aborto esporádico tendrán 80% de éxito en su siguiente embarazo sin mediar tratamiento alguno, no justificándose en general la solicitud de exámenes complementarios. Por el contrario, las parejas con aborto recurrente tendrán solo 50-60% de éxito global en su siguiente embarazo no tratado, siendo múltiples los factores que pudieran condicionar el mal resultado reproductivo, y que es preciso investigar.

## FACTORES ASOCIADOS A ABORTO

Existen factores generales que aumentan el riesgo de aborto en cualquier gestación y al menos cinco grupos de factores específicos asociados con el aborto recurrente. El peso específico de cada uno de ellos en el universo de los abortos recurrentes es difícil de establecer con precisión, debido al sesgo inherente de las distintas líneas de investigación publicadas.

Dentro de los factores generales, destacan la exposición al tabaco y otros tóxicos ambientales, la obesidad materna, la edad materna, el pasado reproductivo y la edad gestacional. La exposición al tabaco eleva el riesgo de aborto entre 1,4 y 1,8 veces e incluye a las fumadoras pasivas, que ven su riesgo aumentado entre 1,5 y 2,2 veces. Por otro lado, el consumo de más de un vaso de alcohol al día o la ingesta de más de 375 mg diarios de cafeína, equivalentes a 3 tazas de café, se asocia a riesgos ajustados de aborto de 4,84 (2,87-8,16) y 2,21 (1,53-3,18), de forma respectiva.

Diversos autores han descrito una clara asociación entre la obesidad materna y el riesgo de aborto, tanto esporádico (1,2; 1,01-1,46) como recurrente (3,5; 1,03-12,01). En la misma línea, es conocida la mayor probabilidad de aborto que tienen las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, en particular cuando existe sobrepeso e insulino resistencia asociada.

La edad materna es lejos el factor de riesgo de mayor peso para el aborto hasta ahora conocido. De hecho, existe una fuerte relación entre mayor edad y deterioro de la calidad ovocitaria, lo que determina una mayor predisposición a la formación de gestaciones aneuploidías, que evolucionan, las más de las veces, hacia el aborto espontáneo. A modo de ejemplo, se describen tasas de aborto clínico de entre 9% y 15% en mujeres menores de 35 años y de entre 51% y 75% en las mayores de 40 años, como aparece representado en la Tabla 24-1. Si se incluyen los abortos subclínicos, las tasas son aún superiores, fluctuando entre 22% y 57% en el grupo de mujeres menores de 35 años.

El pasado reproductivo también debe considerarse con atención al momento de estudiar y tratar a una pareja que consulta por aborto habitual. Un gran estudio prospectivo, realizado en mujeres fértiles, mostró una tasa global de aborto clínico espontáneo de 12%, aunque dicha tasa fue de 24% en mujeres que solo habían experimentado abortos y tan baja como 4% o 5% en primigestas y multíparas, respectivamente. A medida que aumenta el número de abortos previos, mayor es la probabilidad de presentar un nuevo aborto. No obstante, el haber tenido uno o más hijos vivos disminuye dicho riesgo en pacientes con dos o más abortos, como se grafica en la Tabla 24-2.

**Tabla 24-1. Influencia de la edad materna en la tasa de aborto clínico**

Edad materna (años)	Nº de embarazos	Tasa de aborto clínico (%)
20-24	330.395	9
25-29	414.149	11
30-34	235.049	15
35-39	93.940	25
40-44	25.132	51
> 45	1.865	75

**Tabla 24-2.** Tasa de aborto clínico espontáneo según el número de abortos previos y el antecedente o no de nacidos vivos previos

Nº de abortos previos	Tasa de aborto clínico (%) (sin nacidos vivos)	Tasa de aborto clínico (%) (con nacidos vivos)
0	12,3	12,3
1	19	23,7
2	35	26,2
3	47	32,2

Cabe destacar que la mayoría de los abortos clínicos espontáneos debutan en las primeras 5 a 8 semanas de gestación, siendo mayor la probabilidad de aberraciones cromosómicas cuanto más precoz se presente el aborto. Se estima que 56% de dichas anomalías corresponden a trisomías (principalmente 13, 15, 16, 21 y 22), 20% a poliploidías, 18% a monosomías X y 4% a translocaciones no balanceadas. Por otro lado, la frecuencia de anomalías cromosómicas en abortos de segundo trimestre representa solo el 5,6%. Es deseable, por ende, contar con un análisis citogenético del tejido abortado, en particular a partir del segundo aborto. Dicho estudio puede tener limitaciones, como fallas de cultivo o contaminación con células maternas; sin embargo, un resultado aneuploide basta para no realizar mayor investigación en la pareja y considerar que el aborto ocurrió por azar, sobre todo en mujeres de avanzada edad. Por el contrario, se hace imperioso estudiar a parejas con abortos euploides o con translocaciones desbalanceadas, ya que en ellas podría estar presente alguno de los factores específicos asociados con el aborto a repetición, cuya incidencia estimada es la siguiente:

- Genéticos 2,5-8%
- Anatómicos 15-20%
- Endocrinológicos 8-12%
- Inmunológicos 15-20%
- Trombofílico 5-8%
- Desconocido 40-50%

A pesar de los grandes avances en medicina reproductiva, el aborto recurrente sigue siendo un frecuente dolor de cabeza para los equipos tratantes, con numerosas parejas estudiadas a quienes no se les detecta ningún factor reconocible. Este grupo, llamado abortadoras recurrentes idiopáticas, tiene sin embargo un excelente pronóstico, exhibiendo una probabilidad de embarazo viable que bordea el 70% en un futuro cercano. En ese sentido, es preciso reforzar en la pareja la necesidad de identificar factores susceptibles de modificar, pero a su vez entregarle un mensaje positivo cuando estos no se encuentran.

### Factores genéticos

La necesidad de solicitar un cariotipo de ambos progenitores en parejas con aborto recurrente radica en que entre 2,5% y 8% son portadores de un desorden genético estructural, en particular translocaciones balanceadas o robertsonianas. Esto es válido en especial en parejas con aborto recurrente primario y en aquellas en que el estudio citogenético del tejido abortado demostró una translocación desbalanceada. De modo singular, dichos individuos son fenotípicamente normales y pueden debutar en exclusiva con infertilidad, aborto esporádico o recurrente, muerte fetal o antecedente de feto/recién nacido polimalformado. El consejo genético es imprescindible en estos casos, dada la alta probabilidad de aborto en las siguientes gestaciones, que alcanza 72,4% en el

caso de mujeres afectadas y 61,1% cuando el hombre es el portador. El uso de fertilización *in vitro*, con diagnóstico genético preimplantacional (PGD), puede constituir una herramienta útil en el manejo de parejas portadoras de translocaciones balanceadas con fallas repetidas de implantación o aborto recurrente. No obstante, más allá del dilema ético que representa no transferir embriones portadores de translocaciones potencialmente viables, está el hecho de que estas parejas no necesitan recurrir a fertilización *in vitro* para concebir, que su tasa de embarazo viable espontáneo puede ser superior a la alcanzada con fertilización *in vitro* y que la técnica de diagnóstico genético preimplantacional no está libre de riesgos para el embrión. Una alternativa para mujeres portadoras de anomalías cromosómicas estructurales podría ser el diagnóstico genético preimplantacional del corpúsculo polar. Si bien igual requiere fertilización *in vitro*, no expone a riesgos adicionales al embrión, al no contemplar una biopsia de blastómeros.

## Factores anatómicos

La incompetencia cervical y algunas malformaciones uterinas representan causas congénitas o adquiridas, corregibles o tratables, de aborto a repetición.

La historia de aborto en bloque de segundo trimestre sin trabajo de aborto reconocido es muy sugerente de incompetencia cervical, como lo son asimismo el hallazgo de herniación pasiva de membranas ovulares al ultrasonido (signo del embudo) y el endocérvid dilatado en situación no gestante que permite el paso de un dilatador de Hegar N° 8 sin esfuerzo. Las pacientes pueden haber adquirido esta condición luego de traumatismos cervicales, como desgarros postparto, legrados y conización, o bien, como sucede en la mayoría de los casos, corresponder a una alteración primaria cervical, que se descubre en el primer embarazo. Una forma factible de detectar esta anomalía es mediante histerosalpingografía, observándose un canal endocervical muy amplio y con abundante reflujo del medio de contraste.

En cualquier caso, es la sospecha clínica ante una historia sugerente la que más pesa al momento de decidir si realizar o no un cerclaje. Las técnicas más usadas para cerclajes electivos son las vaginales de McDonald y de Shirodkar, siendo la primera la más empleada por su simpleza y buenos resultados. Para cerclajes de emergencia, en pacientes con modificaciones cervicales y herniación de membranas, la vía abdominal está también descrita, requiriendo, sin embargo, un operador experimentado, dado su mayor riesgo y técnica más compleja. Ante diagnósticos dudosos se recomienda optar por un cerclaje entre las 12 y 16 semanas de gestación, considerando el riesgo cercano al ciento por ciento de pérdida fetal en casos de incompetencia cervical no tratados y la baja incidencia de complicaciones cuando la técnica la ejecuta un equipo experimentado. Este margen para la realización de la cirugía ofrece las ventajas de haber seleccionado ya un feto viable y encontrarse aún con un cérvix fácil de maniobrar. En cualquier forma, se recomienda retirar el cerclaje cumplidas las 36 semanas, ante trabajo de parto y ante sospecha de infección intrauterina.

Las malformaciones müllerianas que pueden asociarse a fallas reproductivas son las anomalías mayores producidas por defecto, en grado variable, de la reabsorción septal, conocidas por lo común como útero septado, y las fallas en la fusión de los conductos de Müller, como el útero didelfo, si es completo, o el útero bicorne o unicorn, si hubo fusión parcial. Al respecto, es aceptado que solo el útero septado se correlaciona con el aborto recurrente, mientras que los úteros didelfo, bicorne y unicorn se asocian a mayor prevalencia del parto prematuro y con menos frecuencia, a abortos de segundo trimestre. Esta última asociación ha sido igual descrita para el grado menor de defecto de reabsorción septal, denominado útero arcuato, aunque se sustenta en un solo trabajo hasta ahora publicado. Se calcula que 2,3% de las mujeres en edad fértil son portadoras de alguna de estas anomalías, siendo el útero septado la más frecuente (1,6%),

seguida del borce (0,4%). No obstante, estas cifras pueden ser muy superiores en grupos seleccionados de mujeres con falla reproductiva o si se incluye el útero arcuato, que para muchos solo constituye una variante anatómica normal. Para su diagnóstico, sigue siendo útil la histerosalpingografía, que mostrará una cavidad uterina dividida, con dos cuellos independientes en el caso del útero didelfo, una cavidad reducida, elongada y lateralizada en los úteros unicorneros o una cavidad indentada con forma de V en los úteros bicorneros y septados. En estos últimos, el diagnóstico diferencial por lo habitual se realiza mediante laparoscopía. Esta confirmará un fondo uterino con una depresión central en el útero borce, dándole un típico aspecto acorazonado, opuesto al útero septado, cuya configuración externa es normal. En el mismo acto quirúrgico se procederá a la remoción del séptum mediante técnica histeroscópica (resectoscopía). Los defectos de fusión no deben ser corregidos, pues las secuelas postmetroplastia suelen ser peores que la evolución espontánea de la malformación. Desde hace una década, la utilización del ultrasonido tridimensional y la resonancia nuclear magnética han desplazado rápidamente a la histerosalpingografía como método diagnóstico de anomalías müllerianas en países desarrollados. Estos exámenes ofrecen la ventaja de ser menos invasivos, más cómodos para la paciente y con menos efectos adversos que la histerosalpingografía, pudiendo llegar incluso a prescindir del diagnóstico diferencial laparoscópico cuando la imagen es clara de útero borce. Por desgracia, su alto costo es todavía una limitante para su uso masivo en nuestro medio latinoamericano.

Un grupo de defectos anatómicos adquiridos corregibles que pueden asociarse a aborto y fallas de implantación recurrentes son las sínquias uterinas, los miomas submucosos y los pólipos endometriales. La remoción histeroscópica de dichas lesiones podría mejorar el pronóstico de parejas con aborto recurrente, a pesar de que la evidencia se sustenta en escasos trabajos no controlados con placebo.

Finalmente, un defecto congénito, por fortuna en extinción, es el útero hipoplástico en forma de T, ocasionado por la exposición *in utero* a dietilestilbestrol. Dicha anomalía se asociaba al aborto a repetición y mal resultado reproductivo, recomendándose cerclaje profiláctico con regulares resultados.

### Factores endocrinológicos

Dentro de las clásicas causas que se mencionan de aborto, el déficit de progesterona, conocido como defecto de fase lútea o cuerpo lúteo insuficiente, es quizás el diagnóstico más citado. Hasta la fecha, sin embargo, son controversiales los estudios que apoyan la existencia de un defecto primario del cuerpo lúteo como causa del aborto a repetición, estimándose más bien, que la baja producción de progesterona es la consecuencia y no la responsable del aborto. De forma tradicional, se ha considerado sospechoso de insuficiencia lútea una duración de dicha fase inferior a 12 días. Como herramientas diagnósticas se ha empleado una medición de progesterona plasmática en fase lútea media menor a 10 ng/ml, o la sumatoria de tres mediciones inferior a 30 ng/dl, reservándose como *gold standard* o prueba de referencia a la biopsia endometrial en fase lútea media desfasada por más de dos días, según los criterios histológicos de Noyes. No obstante, utilizando ese criterio diagnóstico, hasta 31% de las pacientes fértiles pueden tener una fase lútea desfasada y hasta 50% de mujeres con criterios histológicos de defecto de fase lútea tienen, en simultáneo, niveles normales de progesterona plasmática, lo que pone en duda el real significado del hallazgo.

Por lo general, el defecto de fase lútea es consecuencia de una fase folicular insuficiente, secundaria a una hiperprolactinemia, una disfunción tiroidea o anovulación crónica, que al ser corregidas normalizarán la función lútea. Hasta ahora, el apoyo de fase lútea con progesterona oral, vaginal o intramuscular ha resultado equivalente a la estimulación lútea con hCG en bajas dosis y solo ha demostrado utilidad en mujeres con aborto recurrente idiopático según la reciente

revisión Cochrane. En los casos indicados, se recomienda iniciar de modo precoz el apoyo de fase lútea y mantenerlo hasta la octava semana de gestación (décima de amenorrea) cuando se trata de embarazos viables.

El hipotiroidismo no tratado puede elevar el riesgo de aborto, razón por la cual resulta de suma utilidad solicitar un estudio de TSH en toda paciente con historia de aborto a repetición. Pese a la mayor frecuencia reportada en algunos estudios de anticuerpos antitiroideos antimicrosomales y antitiroglobulina en mujeres con aborto habitual, se recomienda tratar solo a mujeres hipotiroideas, no existiendo evidencia de beneficio para pacientes eutiroideas. Estas últimas, sin embargo, tienen mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo durante el embarazo, por lo que es recomendable monitorizar con TSH en cada trimestre de la gestación.

La hiperprolactinemia es otra patología endocrina corregible de aborto recurrente, que provoca alteración del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal y, por ende, tanto una foliculogénesis defectuosa como una fase lútea insuficiente. La medición de prolactina debe hacerse en ayunas, e ideal antes de las diez de la mañana y con media hora de reposo, al inicio del ciclo menstrual. En aquellas mujeres con niveles elevados de prolactina y aborto a repetición, la prescripción de bromocriptina o cabergolina ha demostrado un real beneficio.

La diabetes mellitus constituye un factor de riesgo para aborto y malformaciones fetales solo cuando existe un mal control metabólico, por lo que no se justifica el tamizaje con hemoglobina glicosilada en pacientes asintomáticas o con glicemias basales normales. A su vez, se recomienda lograr euglicemia en las afectadas, antes de exponerse a embarazo.

Por último, las mujeres portadoras del síndrome de ovario poliquístico, en especial con insulino resistencia, también pueden ver aumentado su riesgo de padecer aborto a repetición, atribuyéndosele un posible rol a los altos niveles de LH, que singularmente se observan en esta condición. Por esta razón, el uso de insulino sensibilizadores,

como la metformina, asociado a dieta, ejercicio y mantención del peso corporal resultan de suma utilidad en pacientes con esta condición.

### Factores inmunológicos

Durante el embarazo son numerosos los cambios en la respuesta inmune que experimenta la mujer ante la presencia del embrión. Pese a que este hereda antígenos de ambos progenitores, por lo normal no es rechazado por la madre, debido a una modulación de la inmunidad, más que a una supresión propiamente tal. Al respecto, se han descrito múltiples mecanismos por los cuales el embrión podría estar protegido durante el embarazo, como la falta de expresión trofoblástica de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH Ia), la respuesta inmune humoral con predominio de expresión de citokinas del tipo Th2 (interleukinas 3, 4, 5, 10 y 13), en lugar de una respuesta citotóxica del tipo TH1 (interleukina 2, factor de necrosis tumoral alfa y beta, interferón gamma), la disminución de expresión de células NK a nivel endometrial, la producción de ligandos apoptóticos como el sistema Fas/FasL, que impedirían la acción citotóxica de células inmunes activadas, la presencia de anticuerpos bloqueadores, y otros. Por desgracia, no se dispone de suficiente evidencia para solicitar el estudio rutinario de factores inmunológicos en parejas con aborto recurrente, mucho menos para recomendar tratamientos, como la inmunización con leucocitos paternos, con linfocitos de donante o con membranas trofoblásticas, o bien el uso de inmunoglobulina intravenosa, pues su eficacia todavía no ha sido probada. El uso de corticoesteroides tampoco está indicado en pacientes con aborto recurrente y anticuerpos antinucleares positivos, a menos que existan criterios clínicos de actividad de artritis reumatoidea. De hecho, su empleo se ha asociado a un aumento de complicaciones maternas y fetales, sin demostrarse efecto positivo en las tasas de recién nacido vivo.

Donde sí existen suficientes evidencias para sustentar el estudio y tratamiento de las causas

autoinmunes de aborto recurrente, es en el síndrome antifosfolípido (SAF). Esta condición podría padecerla cerca del 15% de las parejas con aborto recurrente, existiendo consenso que para su diagnóstico es necesario reconocer al menos un criterio clínico y uno de laboratorio (anticoagulante lúpico, anticardiolipinas, anti  $\beta$ 2 glicoproteína 1), resumidos en la Tabla 24-3.

**Tabla 24-3. Criterios diagnósticos de síndrome antifosfolípido según consenso internacional de Sidney 2006**

<b>Criterios clínicos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso</li> <li>• Uno o más abortos inexplicados de un feto morfológicamente normal de más de 10 semanas</li> <li>• Uno o más partos prematuros de 34 o menos semanas secundario a preeclampsia o insuficiencia placentaria severa</li> <li>• Tres o más abortos recurrentes antes de las 10 semanas en que se ha excluido causas anatómicas, hormonales y genéticas en ambos padres</li> </ul>
<b>Criterios de laboratorio</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM en títulos moderados a altos (<math>&gt; 40</math> GPL o MPL)</li> <li>• Anticoagulante lúpico positivo según guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia</li> <li>• Anti <math>\beta</math>2 glicoproteína 1 IgG o IgM en títulos <math>&gt;</math> percentil 99</li> </ul>

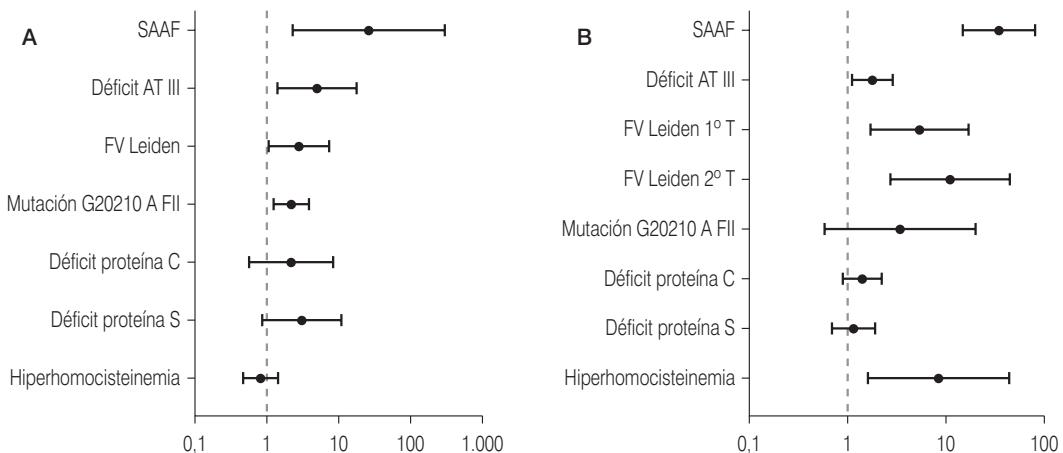
Los mecanismos por los cuales el síndrome antifosfolípido se asocia a pérdidas embrionarias y fetales incluyen una disminución de la fusión, diferenciación e invasión trofoblástica, así como trombosis progresiva e infartos placentarios. El tratamiento que ha evidenciado hasta ahora una mayor tasa de recién nacidos vivos en pacientes con aborto recurrente y síndrome antifosfolípido es la combinación de ácido acetilsalicílico en bajas dosis, más heparina no fraccionada, con la que se reporta una disminución de 54% en

la tasa de abortos. El uso de heparina de bajo peso molecular ha demostrado ser equivalente, pero no superior, a la heparina no fraccionada. Se estima que hasta 90% de las gestaciones con síndrome antifosfolípidos no tratadas terminará en aborto, por lo que se recomienda solo suspender la terapia periparto y restablecerla en el puerperio inmediato.

Un comentario especial merecen las pacientes portadoras de lupus eritematoso sistémico, dado su elevado riesgo de aborto espontáneo y recurrente, en particular aquellas con anticuerpos antifosfolípidos positivos. Este marcador se encuentra presente en 37% de las pacientes lúpicas. Por otro lado, no se ha reportado ningún beneficio en la administración de anticoagulación con aspirina, heparina no fraccionada, o de bajo peso molecular, en pacientes con aborto recurrente sin síndrome antifosfolípido. Tampoco han demostrado ser de utilidad las terapias inmunes, como la inmunización con leucocitos paternos, y el uso de inmunoglobulina intravenosa, por lo que su empleo no sería recomendado a la luz de la evidencia disponible.

## Factores trombofilicos

De modo reciente, ha acaparado la atención un grupo de factores congénitos o adquiridos, conocidos como trombofilias, que aumentan el riesgo de desarrollar fenómenos trombóticos y de producir abortos secundarios a un estado de hipercoagulabilidad. Algunos estiman que hasta 8% de abortos recurrentes podrían asociarse a una trombofilia, siendo las más frecuentes la hiperhomocisteinemia, el factor V de Leiden y la resistencia a la proteína C activada. La asociación entre muerte fetal y aborto recurrente en las distintas trombofilias se encuentra representada en la Figura 24-1. El uso de ácido fólico en altas dosis, sumado a vitamina B6 y B12, es el tratamiento de elección para la hiperhomocisteinemia, mientras que la tromboprofilaxis con heparina es lo propuesto para las otras trombofilias. No obstante lo anterior, se requieren aún más estudios prospectivos aleatorizados para sustentar su real

**Figura 24-1. Asociación entre trombofilia y muerte fetal (A) y aborto recurrente (B)**

Adaptado de Kupferminc MJ. Thrombophilia and pregnancy. Reprod Biol Endocrinol. 2003 Nov 14; (1): 111.

beneficio en estas pacientes. En la actualidad se considera insuficiente la evidencia para sustentar el estudio completo de trombofilias en pacientes con aborto a repetición sin elementos clínicos de trombosis.

### Otros factores

Si bien algunos cuadros infecciosos genitales o sistémicos pueden producir aborto esporádico, no existe una demostración para vincular a las infecciones vaginales, virales ni parasitarias como la causa de abortos a repetición.

También es discutible la asociación entre factor masculino y aborto recurrente, aunque algunos autores han mostrado una mayor prevalencia de abortos a repetición en casos de teratospermia, lo que justificaría solicitar un espermiograma dentro del estudio de estas parejas. De hecho, una mayor fragmentación de DNA espermático ha sido descrita de forma reciente asociada al envejecimiento masculino y aborto a repetición.

El mismo trabajo postula que el empleo de antioxidantes, como vitamina C, E y betacaroteno, podría disminuir dicha fragmentación.

### Aborto recurrente de causa desconocida o idiopático

Hay numerosos trabajos de investigación en curso que pretenden responder la incógnita de los abortos recurrentes idiopáticos, con líneas tan interesantes como el déficit de expresión de moléculas necesarias para la implantación a nivel endometrial y la disminución en la perfusión uterina peri y postimplantación. El problema principal que plantean los grupos estudiados es la dificultad en seleccionar pacientes que compartan similares condiciones, así como la alta tasa de éxito espontáneo en las pacientes con aborto recurrente idiopático (50-60%). Esto último dificulta las conclusiones de los trabajos, haciendo cuestionable el éxito atribuido a los tratamientos propuestos como efectivos.

## ESTUDIO SUGERIDO PARA PAREJAS CON ABORTO RECURRENTE

A pesar de que cada vez son más los que se inclinan a comenzar el estudio de aborto recurrente en parejas con 2 o más abortos, en lugar de 3, la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva sigue recomendando el análisis exhaustivo solo después de 3 abortos. A modo de guía, y a la luz de la evidencia actual, el estudio de la pareja abortadora habitual se esquematiza de la siguiente manera:

- a. **Si es abortadora primaria**, solicitar:
  - Cariotipo de ambos miembros de la pareja
  - Histerosalpingografía
  - Estudio de ciclo con biopsia endometrial o progesterona en fase lútea media
  - Prolactina, TSH
  - Anticuerpos anticardiolipinas y anti-coagulante lúpico
  - Homocisteína
  - Espermiograma
- b. **Si es abortadora secundaria**, solicitar:
  - Histerosalpingografía solo si ha existido parto prematuro previo o traumatismos endometriales (legrados, cirugías)
  - Cariotipo únicamente si ha existido un niño malformado o portador de anomalías cromosómicas
  - Los otros estudios de abortadora primaria aplican por igual.
- c. **En casos especiales, por su clínica**, solicitar:
  - Estudio de trombofilia (proteína C, factor V Leiden, antitrombina III)
  - Anti  $\beta$ 2GP1 IgG e IgM
  - Estudio de insulinorresistencia en el contexto de ovario poliquístico
- d. **Idealmente, en cada aborto realizar estudio de cariotipo de los restos ovulares.**

## APOYO EMOCIONAL

Un aspecto que siempre debe tenerse en consideración es el hecho de que estas parejas viven una situación muy estresante. Cada embarazo representa una esperanza, una nueva oportunidad de cumplir sus sueños, pero por sobre todo un enorme temor a volver a fracasar. Los abortos son vividos como un duelo, que no puede minimizarse, ya que no existe proporcionalidad entre la edad gestacional de la pérdida y la magnitud del dolor sufrido. Tampoco hay proporcionalidad entre la tristeza experimentada y el número de abortos ya vividos, relacionándose mejor con otras variables como la red de apoyo familiar/conyugal, tratamientos realizados para lograr la gestación, tiempo transcurrido para embarazarse y edad. Por otro lado, es común que se subvalore el sufrimiento del otro miembro de la pareja, quien suele adoptar la posición de fuerte para sostener al que está en apariencia más afectado. Un apoyo emocional brindado por especialistas en el tema (psicólogos, terapeutas familiares), que genere espacios de contención y esperanza, es altamente recomendable para ambos miembros de la pareja.

El médico tratante debe tener presente todos estos aspectos para desarrollar una relación empática con ambos, facilitándoles avanzar en el estudio de los factores asociados, brindándoles confianza para aventurarse en otro embarazo, o, en casos de mal pronóstico, ayudándolos a desistir de la idea como una decisión madura. Es importante reforzarles a las parejas que el tiempo empleado no ha sido en vano, como tampoco la experiencia vivida, por dura que parezca, que el futuro es promisorio en la mayoría de los casos y que, con probabilidad, habrá contribuido en su aprendizaje como padres.

El reposo en cama, con frecuencia indicado en mujeres con amenaza de aborto, o con mala historia obstétrica, no cuenta con suficiente evidencia en la literatura para sustentar su real beneficio, menos aún en parejas con aborto recurrente.

## Lecturas recomendadas

- Allison JL, Schust DJ. Recurrent first trimester pregnancy loss: revised definitions and novel causes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009; 16: 446-450.
- Bilkman MJ, Le TM, Bruinse HW, van der Heijden GJ. Ultrasound-predicated versus history-predicated cerclage in women at risk of cervical insufficiency: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2008; 63: 803-812.
- Coulam CB, Stern JJ. Endocrine factors associated with recurrent spontaneous abortion. *Clin Obstet Gynecol.* 1994; 37: 730-744.
- Daya S. Recurrent miscarriage. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*, October 1996.
- Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R et al. The impact of obesity and insulin resistance on the outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2001; 16: 1086-1091.
- Fischer J, Colls P, Escudero T, Munne S. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) improves pregnancy outcome for translocation carriers with a history of recurrent losses. *Fertil Steril.* 2010; 94 (1): 283-289.
- Gil-Villa AM, Cardona-Maya W, Agarwal A et al. Role of male factor in early recurrent embryo loss: do antioxidants have any effect? *Fertil Steril.* 2009; 92: 565-571.
- Haas DM and Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage: Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008, Issue 2, Art. N° CD003511.
- Hirahara F, Andoh N, Sawai K et al. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril.* 1998; 70: 246-252.
- Jacobs PA, Hassold T. Chromosome abnormalities: origin and etiology in abortions and livebirths. In Vogel F, Sperling K, eds. *Human genetics*. Berlín: Springer-Verlag; 1987: 233-244.
- Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21; (1): CD004734.
- Khattab S, Mohsen I, Foutouh I et al. Metformin reduces abortion in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2006; 22: 680-684.
- Krabbendam I, Franx A, Bots ML et al. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a critical appraisal of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 118: 143-153.
- Kupferminc MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003 Nov 14; (1): 111.
- Laird SM, Tukerman EM, Cork BA et al. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update.* 2003; 9: 163-174.
- Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod.* 2004; 19: 1644-1646.
- Lazzarin N, Vaquero E, Exacoustos C et al. Low-dose aspirin and omega-3 fatty acids improve uterine artery blood flow velocity in women with recurrent miscarriage due to impaired uterine perfusion. *Fertil Steril.* 2009; 92: 296-300.
- Lin PC. Reproductive outcomes in women with uterine anomalies. *J Women's Health.* 2004; 13: 33-39.
- Mangan CE, Borow L, Burtnett-Rubin MM et al. Pregnancy outcome in 98 women exposed to diethylstilbestrol in utero, their mothers, and unexposed siblings. *Obstet Gynecol.* 1982; 59: 315-319.
- Mills J, Simpson J, Driscoll S et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med.* 1988; 319: 1617-1623.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 295-306.
- Munne S. Preimplantation genetic diagnosis of structural abnormalities. *Mol Cell Endocrinol.* 2001; 183(Suppl 1): S55-S58.
- Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ et al. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril.* 2004; 81: 1333-1343.
- Nelson L, Dula T, Tran T et al. Pregnancy outcome following placement of elective, urgent and emergent cerclage. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22: 269-273.
- Noble LS, Kutteh WH, Lashey N et al. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin

- versus unfractionated heparin. *Fertil Steril.* 2005; 83: 684-690.
- Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ.* 2000; 320: 1708-1712.
- Ohno M, Maeda Y, Matsunobu A. A cytogenetic study of spontaneous abortions with direct analysis of chorionic villa. *Obstet Gynecol.* 1991; 77: 394-398.
- Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 2: CD000112.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2008 Nov; 90(5 Suppl): S60.
- Quenby S, Anim-Somuah M, Kalumbi C, Farquharson R, Aplin JD. Different types of recurrent miscarriage are associated with varying patterns of adhesion molecule expression in endometrium. *Reprod Biomed Online.* 2007; 14: 224-234.
- Rasch V. Cigarette, alcohol and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82: 182-188.
- Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ.* 1989; 299: 541-545.
- Robertson L, Wu O, Langhorne P et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006; 132: 171-196.
- Rushworth FH, Backos M, Rai R et al. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriages with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod.* 2000; 15: 1637-1639.
- Stephenson M, Kutteh W. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol.* 2007; 50: 132-145.
- Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T et al. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril.* 2004; 81: 367-373.
- Van den Boogaard E, Kaandorp SP, Franssen MT et al. Consecutive or non-consecutive recurrent miscarriage: is there any difference in carrier status? *Hum Reprod.* 2010; 25 (6): 1411-1414.
- Venners SA, Wang X, Chen C et al. Paternal smoking and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2004; 159: 993-1001.
- Wang X, Chen C, Wang L et al. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertility & Sterility.* 2003; 79: 577-584.
- Warburton D, Dallaire L, Thangavelu M et al. Trisomy recurrence: a reconsideration based on North American data. *Am J Hum Genet.* 2004; 75: 376-385.
- Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med.* 1988; 319: 189-194.
- Woelfer B, Salim R, Banerjee S et al. Reproductive outcome in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimension ultrasound screening. *Obstet Gynecol.* 2001; 98: 1099-1103.

## Capítulo 25

# ENFRENTAMIENTO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL TUMOR ANEXIAL

MAURICIO CUELLO F.

## INTRODUCCIÓN

Un hallazgo frecuente en ginecología, en particular en la edad fértil, es el tumor anexial. Se estima que 1 de cada 10 mujeres aproximadas será objeto de este diagnóstico, originando el dilema diagnóstico sobre su etiología y la necesidad de seguimiento o tratamiento.

En la actualidad, la mayoría de los tumores anexiales se pesquisan como hallazgo del examen clínico o de una imagen radiológica solicitada, ya sea por síntomas radicados primariamente en la pelvis o motivada por un síntoma de otro origen y donde por accidente se pesquisa un tumor anexial. Una proporción menor debutará con síntomas agudos o de carácter recurrente (ejemplo, dolor pélvico), que se originan ya sea en la rotura, torsión o crecimiento rápido de dicho tumor.

Hecho el diagnóstico, independiente de que sea un hallazgo incidental o la causa de los síntomas, el ginecólogo deberá siempre tratar de precisar dónde se origina, si tiene carácter transitorio (ejemplo, lesión o quiste funcional) o persistente, si es benigno o maligno, y si requiere resolución quirúrgica inmediata o no.

¿Qué elementos pueden orientar al clínico para dar respuesta correcta a cada una de estas disyuntivas que el tumor anexial nos plantea y así hacer un diagnóstico y manejo correcto de cada caso?

Lo primero que todo clínico debe tener presente es que, tal como su nombre lo dice, el tumor anexial se origina en el anexo. Este está formado por el ovario, la trompa de Falopio, el ligamento ancho y los remanentes embrionarios. Cada uno de ellos puede dar origen a una diversidad de lesiones, todas las cuales pueden tener como manifestación clínica o radiológica el tumor anexial. Dentro de los diagnósticos posibles se incluyen los quistes funcionales (los más comunes; ejemplo, cuerpo lúteo), lesiones de origen infeccioso o inflamatorio como el absceso tuboovárico o el hidrosalpinx, endometriomas, neoplasias benignas y malignas. Sin embargo, no todo tumor localizado en la pelvis tendrá su origen en los anexos. De hecho, el diagnóstico diferencial incluye tumores originados tanto en órganos vecinos ubicados dentro de la pelvis como de órganos extrapelvianos que ya sea por el crecimiento tumoral y efecto de la gravedad o por malformación, terminan localizados en la vecindad del anexo y simulan un origen anexial. Así puede haber tumores, ya sea sólidos, quísticos, o sólido quísticos, cuyo origen está en el útero, el intestino, la vejiga, los ganglios linfáticos, por mencionar algunos. En la Tabla 25-1, se resumen las posibles etiologías que deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial del tumor anexial.

El origen más frecuente del tumor anexial es el ovario. La Tabla 25-2 resume las diferentes

**Tabla 25-1.** Diagnóstico diferencial del tumor anexial basado en el origen anatómico y características del tumor

Órgano	Quístico	Sólido o sólido quístico
Ovario	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quiste funcional</li> <li>• Quiste neoplásico: benigno o maligno</li> <li>• Endometriosis</li> </ul>	Neoplasia: benigna o maligna
Trompa de Falopio, ligamento ancho y remanentes embrionarios	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidrosálpinx</li> <li>• Quiste paramesónéfrico</li> <li>• Absceso tuboovárico, ligamento ancho, piosálpinx</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absceso tuboovárico</li> <li>• Embarazo ectópico</li> <li>• Neoplasia</li> <li>• Mioma del ligamento ancho</li> </ul>
Útero	Embarazo en útero bicorne	Mioma subseroso pediculado
Intestino	Ciego o sigmoides distendido por gas o deposiciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diverticulitis</li> <li>• Ileítis</li> <li>• Apendicitis (plastrón)</li> <li>• Cáncer de colon</li> <li>• Tumor de intestino delgado (ej., GIST)</li> </ul>
Misceláneos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vejiga neurogénica o distendida</li> <li>• Quiste del uraco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riñón pélvico</li> <li>• Metástasis ganglionar</li> <li>• Linfoma</li> <li>• Sarcoma de partes blandas</li> <li>• Cuerpo extraño</li> </ul>

histologías propias del ovario que pueden ser causa de tumor anexial (según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, OMS).

En nuestra opinión, cinco son los pilares que el clínico debe considerar a fin de avanzar de modo correcto en el proceso de toma de decisiones frente a un tumor anexial: edad de la paciente, anamnesis remota y próxima, examen físico, imagenología y marcadores tumorales.

**Edad.** Un tumor anexial se puede presentar a lo largo de toda la vida de una mujer, desde la vida intrauterina hasta la postmenopausia. En cada una de dichas etapas, siempre será más probable que el tumor sea de etiología benigna. Sin embargo, tal como lo muestra la Figura 25-1, la probabilidad de una lesión maligna será mayor antes de la menarquía y después de la menopausia. La Figura 25-2 muestra las causas más comunes del tumor anexial en pacientes que requieren manejo quirúrgico en nuestra institución.

Dependiendo de la edad de la mujer, en particular si se trata o no de la edad reproductiva, distintas serán las posibles etiologías.

A modo de ejemplo:

- **Recién nacidos:** quistes funcionales pequeños (< 2 cm), secundarios a estímulo hormonal materno. Tienen carácter transitorio y regresarán de manera espontánea a los pocos meses de vida.
- **Premenárquicas:** tumores germinales benignos. El más común es el teratoma quístico o dermoides. Dentro de los malignos, están los de origen germinal como el teratoma inmaduro y el disgerminoma. Menos habitual, son los tumores originados en el estroma gonadal específico del ovario y que causa pubertad precoz (ejemplo, tumor de células de Sertoli y Leydig).
- **Edad fértil:** lo más frecuente son las lesiones funcionales como el quiste folicular o el cuerpo lúteo. A esta edad también son

**Tabla 25-2.** Clasificación de los tumores ováricos según la OMS

<b>Tumores epiteliales/estromales</b>	<b>65%</b>
Tumores serosos	
Benigno (cistoadenoma)	
Borderline (tumor borderline seroso)	
Maligno (adenocarcinoma seroso)	
Tumores mucinosos, tipo endocervical intestinal	
Benigno (cistoadenoma)	
Borderline (tumor borderline mucinoso)	
Maligno (adenocarcinoma mucinoso)	
Tumores endometrioides	
Benigno (cistoadenoma)	
Borderline (tumor borderline endometrioides)	
Maligno (adenocarcinoma endometrioides)	
Tumores células claras	
Benigno	
Tumor borderline	
Maligno (adenocarcinoma células claras)	
Tumores de células transicionales	
Tumor de Brenner	
Tumor de Brenner de malignidad límitrofe	
Tumor de Brenner maligno	
Carcinoma de células transicionales (no Brenner)	
Epitelial/estromal	
Adenosarcoma	
Carcinosarcoma (previamente tumor mülleriano mixto)	
<b>Tumores estromales/cordones sexuales</b>	<b>10%</b>
Tumores granulosa	
Fibroma	
Fibrotecoma	
Tecoma	
Tumores de células de Sertoli	
Tumores de células de Leydig	
Ginandroblastoma	
Tumor de células esteroidales (lipídicas)	
<b>Tumores de células germinales</b>	<b>15%</b>
Teratoma	
Inmaduro	
Maduro	
Sólido	
Quístico (quiste dermoides)	
Monodermal (ej. Struma ovarii, carconoide)	
Disgerminoma	
Tumor del saco vitelino (previamente tumor del seno endodérmico)	
Tumor mixto de células germinales	
<b>Tumores malignos no clasificados en otra parte</b>	<b>5%</b>
Colon, apéndice	
Gástrico	
Mama	
<b>Miscláneo</b>	<b>5%</b>

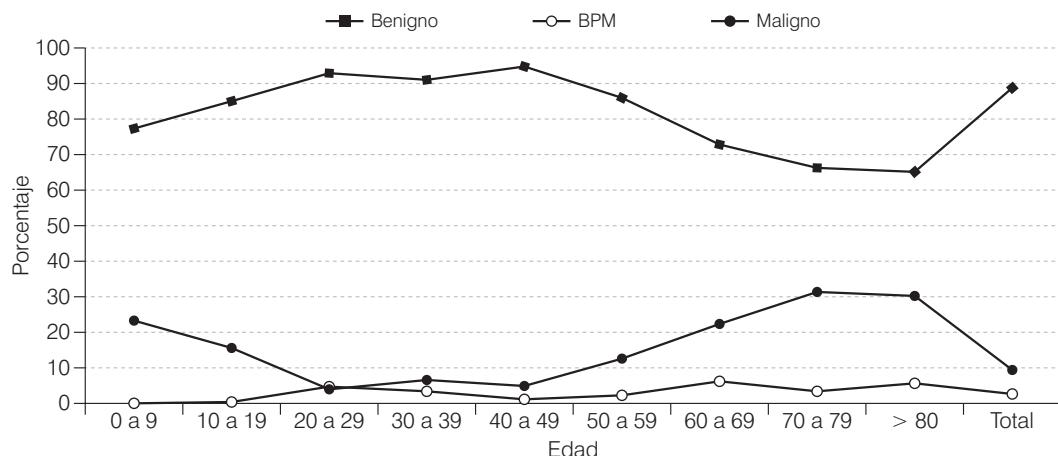
habituales los endometriomas, el teratoma maduro, el ovario poliquístico y las formas graves del proceso inflamatorio pélvano como es el absceso tubo-ovárico. En edad reproductiva, siempre debe pensarse y descartar un embarazo ectópico. Una causa no ovárica común a esta edad son los miomas (presentes en 30% de las mujeres previo a la menopausia). Las lesiones malignas más frecuentes a esta edad son los tumores de bajo potencial maligno. Otros tumores malignos a esta edad, pero menos habituales, son los tumores germinales y los del estroma gonadal específico.

- **Perimenopausia y postmenopausia:** aquí es necesario comenzar a pensar en neoplasias malignas como el cáncer de ovario epitelial y los tumores metastásicos (ejemplo, mama o de origen digestivo). Causas no malignas a esta edad: miomas, fibromas ováricos y enfermedad diverticular.
- **Embarazo:** la mayoría de los tumores corresponderán a lesiones funcionales transitorias como quistes foliculares o del cuerpo lúteo (por lo habitual, de tamaño menor a 5 cm). El 90% aproximado de ellos se resuelve antes de las 14 semanas. En caso de tener indicación quirúrgica, los hallazgos anatómo-patológicos más frecuentes son: cistoadenoma del ovario, el quiste dermídeos y los quistes paratubarios.

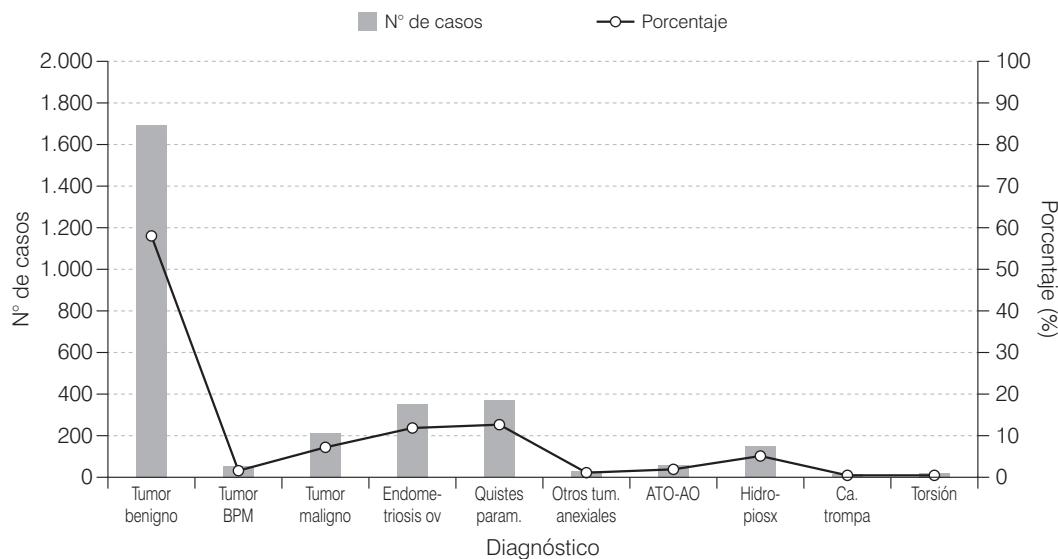
**Anamnesis remota y próxima.** De ellas resultará clave indagar en la historia clínica sobre las síntomas asociados al tumor anexial, en particular de la presencia de dolor y alteraciones del ritmo menstrual.

En relación al dolor, será importante precisar si tiene relación con momentos específicos del ciclo, ya sea ovulación o menstruación, o con el coito o actividad física. Así, si el dolor se presenta a mitad de ciclo, debe pensarse en que el tumor sintomático, por lo común quístico, tiene origen en el ovario, en un mittelschmerz u ovulación dolorosa. Si el dolor aparece postcoital, debe

**Figura 25-1.** Frecuencia relativa de los tumores anexiales originados en neoplasias benignas, malignas o de tipo *borderline* del ovario a lo largo de la vida de la mujer



**Figura 25-2.** Distribución de los hallazgos anatómo patológicos en pacientes operadas por tumor anexial



pensarse en cuerpo lúteo o quiste folicular roto. Si tiene relación con el coito, o genera dispareunia, debe hacernos pensar en endometriosis ovárica, con o sin asociación a endometriosis profunda del tabique rectovaginal. Un dolor de

inicio súbito, intenso e intermitente asociado a náuseas y vómitos, que despierta a la paciente en la noche o que surge en relación a la actividad física, debe hacer pensar en torsión del ovario. La triada de dolor abdominal, tumor anexial y test

de embarazo (+), casi siempre tiene su origen en un embarazo ectópico roto o complicado. Cuando el dolor simula síntomas digestivos vagos (distensión abdominal y dolor cólico intermitente), que incrementan en intensidad y frecuencia en los últimos meses, en particular en mujeres perio o postmenopáusicas, se debe pensar en un cáncer de ovario epitelial.

Respecto del **ritmo menstrual**, un tumor anexial que se asocia a dismenorrea sugiere endometriosis ovárica. El aumento del volumen menstrual o una duración prolongada sugiere la presencia de miomas uterinos, uno de los cuales puede ser pediculado y simular un tumor anexial. La presencia de irregularidad menstrual, precedida de historia de oligomenorrea, nos debe sugerir un aumento de volumen ovárico en el contexto de un síndrome de ovario poliquístico. La presencia de sangrado anormal, metrorragia, ya sea en la premenarquia o postmenopausia, asociado a un tumor sólido o sólido quístico y expresión o patrón anormal para la edad de caracteres sexuales secundarios (por ejemplo, androgenización o hirsutismo), debe sugerir un tumor funcional, productor de hormonas; por ejemplo, un tumor de Sertoli-Leydig.

La historia debe también incluir la exploración de la temporalidad de su aparición. Esto resulta en especial en pacientes premenárquicas, donde el crecimiento rápido de un tumor pelviano o anexial debe hacer sospechar una neoplasia maligna de origen germinal.

Igual resulta relevante indagar por la historia familiar de cáncer, ya que los tumores que al inicio se puedan considerar benignos en el contexto de la edad o de las características morfológicas del tumor, puede incrementar la probabilidad de malignidad cuando existe el antecedente familiar de cáncer de ovario, mama o colon.

**Examen físico.** Este deberá orientarse a precisar las características que el tumor posee y establecer su posible origen. Nunca el examen debe limitarse al ámbito ginecológico, ya que del examen clínico general y el segmentario pueden

surgir claves que permitan plantear etiologías no ginecológicas para un tumor pelviano o anexial.

Así, del examen físico general, la presencia de fiebre sugiere una etiología infecciosa. Junto a ello, la inestabilidad hemodinámica puede darnos luces sobre la gravedad de un cuadro, ya sea por un cuadro séptico o en ausencia de fiebre por hipovolemia secundaria a hemoperitoneo. La palpación de adenopatías o el hallazgo de derrame pleural a la percusión y auscultación pulmonar, la percusión mate y la fluctuación del abdomen a la palpación, sugerentes de ascitis o queque omental, son todos hallazgos sugerentes de cáncer.

En relación al examen ginecológico propiamente tal, este además de la inspección de la vulva y vagina, mediante el uso de espéculo, para pesquisar flujo genital anormal (sanguinolento o purulento), debe incluir el examen bimanual y el tacto vaginal o rectovaginal.

El examen bimanual permitirá respecto de la caracterización del tumor saber si es bilateral, si es de consistencia sólida o renitente, si es móvil o fijo, si evoca o produce dolor, y su tamaño y localización.

Un tumor que es bilateral, sólido, fijo, irregular, de crecimiento rápido (ocupando la pelvis) y donde se palpan nódulos en el fondo del saco vaginal, hará sospechar un cáncer. Si junto a ello se palpan adenopatías inguinales, ascitis o existe derrame pleural, la probabilidad será casi ciento por ciento que el tumor sea maligno y con probabilidad de origen ginecológico. Frente a un tumor anexial sospechoso de malignidad, siempre debe examinarse las mamas, ya que el ovario es un sitio frecuente de metástasis para el cáncer de mama.

En presencia de fiebre, flujo genital purulento, dolor a la movilización cervical, sensibilidad abdominal o uterina, y tumor anexial fijo y doloroso, uni o bilateral, en paciente en edad fértil, será alta la probabilidad de que el tumor anexial tenga origen en un proceso inflamatorio pelviano, ya sea complejo tubo-ovárico o absceso propiamente tal. En la menopausia, un diagnóstico alternativo será la enfermedad diverticular complicada, asociada a fistula entero o rectovaginal.

Frente a un tumor móvil, por lo habitual indoloro, de consistencia renitente, bien delimitado, que cae por delante del útero, debe plantearse que el tumor anexial corresponde a un teratoma o quiste dermoides.

El hallazgo de un tumor complejo asociado a la presencia de nódulos en el fondo del saco, junto a dolor y acortamiento de los ligamentos uterosacros, son sugerentes de endometriosis ovárica en una mujer joven, mientras que en la postmenopausia estos hallazgos orientarán a cáncer del ovario.

**Imagenología.** Desde la perspectiva ginecológica el examen más útil y usado frente a la sospecha de tumor anexial es la ultrasonografía transvaginal. Este examen permite caracterizar de buena forma la morfología y tamaño del tumor como asimismo orienta sobre su origen ovárico o no. Para conocer los detalles de las características ultrasonográficas que poseen cada una de las etiologías causa de tumor anexial, les remitimos al capítulo de ultrasonografía en ginecología general y en la infancia y adolescencia.

Brevemente debemos señalar que las características del ovario varían de modo significativo a lo largo de la vida, en particular en las distintas fases del ciclo menstrual. A recordar, el ovario es más pequeño y estable en morfología tanto en la niña premenárquica como en la mujer postmenopáusica. En particular en la menopausia, el ovario mide en promedio  $1,5 \times 0,7 \times 0,5$  cm (por tanto no debiera ser palpable al examen bimanual). Durante la etapa reproductiva u ovulatoria de la mujer, es común y normal encontrar lesiones quísticas o sólido quísticas en el ovario, reflejo del estímulo hormonal, por lo habitual fluctuantes en tamaño y por lo general menores de 7 a 8 cm (ejemplo, cuerpo lúteo). Cabe señalar que las lesiones quísticas pequeñas pueden presentarse aún en mujeres usuarias de anticonceptivos. En esta etapa de la vida el ovario normal mide  $3,5 \times 2 \times 1,5$  cm, pero su tamaño puede duplicarse en presencia de uno o más folículos o de un cuerpo lúteo.

Durante las últimas tres décadas, diferentes grupos y autores han tratado de establecer los parámetros ultrasonográficos que permitan predecir benignidad o malignidad basado en las características morfológicas, tamaño, patrón vascular de irrigación (mediante Doppler), unión bilateralidad del tumor y coexistencia o no de líquido pélvano libre. Así han surgido los criterios de la International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) o 'B' o 'M' simple rules y el GIRADS (Gynecologic Imaging Report and Data System) como dos ejemplos de dichos esfuerzos. Los detalles sobre dichas clasificaciones pueden encontrarse en el capítulo de ultrasonografía en ginecología. En resumen, constituyen criterios ultrasonográficos de malignidad en un tumor anexial: su mala delimitación de bordes o contornos, una morfología con patrón sólido quístico o con predominancia sólido, tabiques múltiples y gruesos, la presencia de excreencias internas o externas, la presencia de ascitis. Junto a ello, un patrón de irrigación anormal, intratumoral, a la flujometría Doppler 2D o 3D o al power Doppler también sugieren malignidad.

La ultrasonografía no solo permite orientar sobre benignidad o malignidad. Mediante la aplicación del Doppler, es posible establecer si hay presencia de flujo venoso o arterial, que en su ausencia, en particular ante signos de crecimiento ovárico (por edema), sugieren o apoyan fuertemente una torsión de un tumor anexial.

Cabe señalar que no siempre la ultrasonografía será útil en establecer el carácter benigno o maligno de un tumor anexial. En el 10% aproximado de los casos, el tumor tendrá características que le asignan un comportamiento incierto. Tal situación puede ocurrir tanto con un cuerpo lúteo hemorrágico o roto como con un endometrioma de características complejas. En tales casos, el empleo de la resonancia magnética con gadolinio es una alternativa que puede ayudar a definir la naturaleza benigna o maligna del tumor, incluso apoyar una etiología (ejemplo, endometrioma, teratoma o cáncer del ovario).

Frente a la sospecha fundada de un cáncer de ovario, solicitar una tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis con contraste. Si existe duda sobre el origen digestivo, solicitar colonoscopía, enema baritado y endoscopía digestiva alta, además de marcadores tumorales. No olvidar, mamografía y PAP.

**Marcadores tumorales.** Ante la sospecha de malignidad en un tumor anexial, en particular en las pacientes postmenopáusicas, la solicitud de marcadores tumorales específicos puede ser de gran utilidad en descartar (valor predictivo negativo y *likelihood ratio* negativa) o ratificar (valor predictivo positivo y *likelihood ratio* positivo) la probabilidad de un pretest estimada de malignidad.

Dependiendo del origen histológico de la sospecha de malignidad, vale decir, origen epitelial, germinal, estroma gonadal, entonces será el marcador que ha de solicitarse. Conociendo de la prevalencia de cada entidad, según la edad de la paciente y características asociadas al tumor, puede ser necesario solicitar uno o más marcadores.

La interpretación del valor considerado como normal o sugerente de malignidad dependerá para algunos marcadores de la edad, de otras condiciones benignas que puedan dar valores alterados y de la sospecha diagnóstica que se tenga del tumor.

En la Tabla 25-3 se resumen los marcadores solicitados por lo común, dependiendo de la sospecha de origen histológico que se tenga para un determinado tumor.

A modo de ejemplo, en mujeres jóvenes menores de 30 años con tumor anexial complejo y grande, con sospecha de malignidad, solicitar los siguientes marcadores:

- CA125: cáncer de ovario epitelial versus endometriosis o proceso inflamatorio pelviano
- HE4: permite diferenciar cáncer de ovario epitelial de endometrioma ovárico complejo
- HCG y AFP, LDH: permiten orientar sobre la histología detrás de un tumor maligno de origen germinal

En pacientes postmenopáusicas, el marcador de elección es el CA125, dada la incidencia de cáncer de ovario epitelial como causa de tumor anexial en este grupo etario.

Hay que recordar que en toda mujer en edad fértil con tumor anexial, debe pedirse un test de embarazo para descartar embarazo ectópico.

## INTEGRACIÓN DE LOS PILARES

Completado el estudio, es el análisis conjunto e integrado de los cinco pilares antes descritos, el que permite estimar el riesgo de malignidad, la oportunidad y urgencia del tratamiento y la modalidad escogida.

La integración de dichos pilares ha derivado en la construcción de diferentes fórmulas que pretenden estimar y asignar el riesgo de malignidad. Dentro de los más usados, están el índice de malignidad (*risk of malignancy index*), ROMA (*risk of ovarian malignancy algorithm*), OVA1 y modelo Adnex.

- Índice de malignidad: integra el estado pre o postmenopáusico, las características ultrasonográficas del tumor y el valor del CA125.
- ROMA: integra CA125, HE4 y estatus de la menopausia.
- OVA1: considera CA125, prealbúmina, apolipoproteína A1, beta-2-microglobulina y transferrina. Punto de corte distinto dependiendo del estatus de la menopausia.
- ADNEX: considera edad de la paciente, valor CA125, tipo de centro (centro oncológico de referencia versus otros hospitales), diámetro mayor de la lesión, porcentaje de tumor sólido, número mayor de 10 lóculos, número de papilas en tumor, sombra acústica y ascitis.

El objetivo de estos modelos es orientar al clínico sobre el riesgo de malignidad, vía de abordaje, radicalidad de la cirugía y la necesidad y premura de una derivación hacia centros especializados.

**Tabla 25-3.** Marcadores tumorales utilizados en el diagnóstico diferencial y predicción de malignidad de tumores anexiales

Marcador	Origen del marcador	Valor normal	Histología tumoral
CA125	Carcinoma antigen 125 o Mucin 16 o MUC16, glico-proteína mucina	< 35 UI/L	Elevado en cáncer de ovario epitelial, endometrio, trompa, pulmón, mama, digestivo. También en condiciones benignas: endometriosis, embarazo, menstruación, inflamación peritoneal
HE4	Human Epididymis Protein 4	≤150 pmol/L	Útil en diferenciar cáncer de ovario epitelial (valor elevado) de endometriomas complejos (valor normal), cuando se usa en conjunto con CA125
CEA	Antígeno carcino embrionario	No fumador < 2,5 ng/ml	Elevado en cáncer de colon y recto. También elevado en cáncer de ovario mucinoso, adenocarcinoma páncreas, mama y pulmón
	Fumador	< 5 ng/ml	
CA 19-9	Cáncer antigen 19-9	< 37 U/ml	Elevado en cáncer de páncreas. También se puede elevar con cánceres colorrectales, pulmón, vesícula biliar, cáncer mucinoso del ovario. Algunas condiciones benignas como litiasis biliar, pancreatitis de origen biliar
CA 15-3	Cáncer antigen 15-3	< 30 U/ml	Elevado en cáncer de mama o en recurrencias
AFP	Alfa feto proteína	< 5 ng/ml	Elevado en tumor del saco vitelino o mixtos de origen germinal. Elevado en carcinoma hepatocelular, carcinomas metastásicos al hígado
HCG	Gonadotrofina coriónica	< 5 mUI/ml	Elevado en tumores germinales del ovario, coriocarcinoma, embarazo
Inhibina B	Hormona producida por células de la granulosa	< 5 pg/ml en la menopausia	Elevado en tumores funcionantes productores de estrógenos (tumor granulosa)

Ante una alta sospecha de malignidad, basado en alguno de estos modelos, es imperativo referir a los centros que cuenten con ginecólogo oncólogo, puesto que la evidencia demuestra que: ante la necesidad de etapificar o de citorreducir,

el ginecólogo oncólogo lo hace mejor que el ginecólogo general o el cirujano. Ello impacta en la necesidad de usar quimioterapia con posterioridad y en la sobrevida.

## ENFRENTAMIENTO TERAPÉUTICO DEL TUMOR ANEXIAL

Confirmado el diagnóstico del tumor anexial, existen dos alternativas de manejo: seguimiento clínico/radiológico o cirugía (laparoscopía versus laparotomía, conservadora o no).

Algunos autores han propuesto frente a las lesiones quísticas, el drenaje o aspiración guiado por imágenes. En nuestra opinión, dicha alternativa, aunque parece adecuada para el manejo de colecciones o quistes ubicados en otros lugares de la anatomía, no parece razonable enfrentados a un tumor anexial, por el alto porcentaje de recurrencia postaspiración y la posibilidad de diseminación de una neoplasia maligna. Sin embargo, constituye una opción a considerar en el manejo de tumores anexiales cuya causa es un piosálpinx o una colección retroperitoneal como es un absceso del ligamento ancho.

### Condiciones susceptibles de seguimiento

Se considera como tumor anexial susceptible de seguimiento aquel que tiene bajo riesgo de malignidad, que probabilidad tiene carácter transitorio y que es asintomático. Ejemplo de ello:

- Recién nacido con tumor quístico < 2 a 3 cm, unilateral. Por lo habitual corresponden a lesiones funcionales que son efecto del estímulo hormonal materno. En tales casos se recomienda repetir la ultrasonografía entre los 3 y 6 meses de vida.
- Mujer en edad fértil con tumor < 10 cm (por lo usual entre 5 y 8 cm), móvil, quístico, unilateral y sin evidencia de ascitis. En estos casos se recomienda repetir la ultrasonografía al cabo de 6 a 8 semanas y reevaluar la persistencia o no del tumor anexial. Durante el seguimiento puede asociarse bloqueo con anticonceptivos a fin de evitar el desarrollo de nuevas lesiones quísticas que se confundan con la inicial.
- Mujer menopáusica con tumor quístico < 3 a 5 cm, quístico, unilateral, asintomático, no palpable, PAP normal y CA125 negativo

(riesgo de malignidad < 1%). En estos casos debe seguirse con la ultrasonografía cada 2 a 3 meses junto a CA125. Cualquier cambio en sus características ultrasonográficas o un ascenso del marcador, constituye indicación de cirugía a la brevedad.

### Condiciones con indicación de manejo quirúrgico

- Tamaño > 5 a 10 cm en dos ecografías separadas por 6 a 8 semanas
- Evidencias de crecimiento en ecografías secuenciales
- Tumor anexial mayor de 10 cm
- Tumores sólidos o mixtos (papilas)
- Tumor palpable en la mujer premenárquica o postmenopáusica
- Presencia de ascitis
- Sintomático: dolor o evidencia de torsión o rotura
- Antecedente familiar o personal (predisposición a cáncer)
- Deseo paciente de una cirugía versus seguimiento
- Hallazgo incidental de quiste durante cirugía por otra causa y donde la extirpación de la lesión no colleva mayor complejidad ni riesgo quirúrgico de la paciente (incluyendo no comprometer fertilidad futura)

Frente a la indicación quirúrgica por sospecha de malignidad, debe referirse para evaluación de un especialista ginecólogo oncólogo. Ello permitirá un enfrentamiento y tratamiento oportunos. Ha sido demostrado que el manejo por el especialista colleva una mayor chance de preservar la fertilidad en mujeres jóvenes con cáncer, de una etapificación correcta para etapas precoces (menor tasa de reexploración) y de alcanzar citorreducción óptima en casos con enfermedad avanzada, lo que impacta positivamente en la sobrevida.

Diferentes organismos han establecido criterios de referencia al especialista, dentro de ellos mencionamos en la Tabla 25-4 la recomendación

**Tabla 25-4.** Criterios para la referencia del tumor anexial al especialista según ACOG/SGO

<b>Mujer premenopáusica (&lt; 50 años)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CA125 &gt; 200 U/ml</li> <li>• Ascitis</li> <li>• Evidencia de metástasis abdominales o a distancia (imagenología)</li> <li>• Historia familiar de cáncer de mama o de ovario (familiar de 1<sup>er</sup> grado)</li> </ul>
<b>Mujer postmenopáusica (&gt; 50 años)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CA125 elevado</li> <li>• Ascitis</li> <li>• Tumor pélvico fijo o nodular</li> <li>• Evidencia de metástasis abdominales o a distancia (imagenología)</li> <li>• Historia familiar de cáncer de mama o de ovario (familiar de 1<sup>er</sup> grado)</li> </ul>

del ACOG American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y de la Sociedad de Ginecólogos Oncólogos (SGO):

Algunos ejemplos con indicación de referencia a ginecólogo oncólogo:

- Evidencia clínica o por imágenes de enfermedad avanzada: tumor pélvico asociado a omento tumoral, presencia de derrame pleural o ascitis.
- Diagnóstico de tumor pélvico sospechoso a la clínica: tumor > 10 cm, complejo, fijo, nodular, bilateral.
- Niñas premenárquicas con indicación de exploración quirúrgica por tumor pélvico.
- Mujer postmenopáusica con tumor ovárico sospechoso de malignidad (por clínica o ultrasonografía) o con marcadores elevados.
- Mujer perimenopáusica con tumor ovárico complejo, en particular si se asocia a CA125 elevado. Cuando CA125 está entre 35 y 65 U/ml, el riesgo de cáncer a esta edad es entre 50% y 60%. Un CA125 > 65 U/ml en una mujer  $\geq 50$  años con tumor anexial es virtualmente diagnóstico de cáncer.
- Mujeres jóvenes con tumor pélvico y marcadores elevados (CA125, AFP, HCG).

- Ultrasonografía sospechosa. Lesiones complejas con componente sólido o excreencias. En la postmenopausia, una lesión quística unilocular tiene riesgo de cáncer < 1%; una lesión multilocular, 8%; y una sólida, 70%.
- Mujeres con tumor pélvico sospechoso y una historia familiar de cáncer de ovario, mama u otros cánceres.

### Vía de abordaje del tumor anexial

El tratamiento quirúrgico (por laparotomía o laparoscopía) del tumor anexial dependerá de su etiología, tamaño, localización, eventos quirúrgicos previos y de la experiencia del cirujano. En mujeres jóvenes con lesiones benignas es posible el drenaje y lavado (ejemplo, absceso tuboovárico), la quistectomía, ooforectomía o anexectomía. En la postmenopausia se tiende a privilegiar la cirugía definitiva, por lo habitual la anexectomía bilateral asociada o no a histerectomía. Sin embargo, es posible realizar la anexectomía u ooforectomía unilateral, siempre que el anexo contralateral y el útero sean normales.

Los tumores benignos o con bajo riesgo de malignidad deben ser abordados de forma ideal por laparoscopía. La laparoscopía es segura cuando es realizada por cirujanos entrenados, costo-efectiva y tiene ventajas en cuanto a tiempo de recuperación intrahospitalario, sangrado, requerimiento analgesia y reintegro laboral. Aun en tumor de dimensiones mayores a 10 cm (que no caben en una bolsa) es posible el drenaje contenido vía laparoscopía. Ejemplo de ello: mujer joven, con tumor < 10 cm, limitado al hemiabdomen inferior, con marcadores negativos y en ausencia de ascitis.

El manejo quirúrgico de los tumores anexiales originados en miomas, endometriosis, procesos inflamatorios y embarazo ectópico es descrito en los capítulos respectivos. Solo cabe señalar que el manejo laparoscópico es factible en la mayoría de los casos.

Frente al hallazgo de hidrosálpinx, quistes paratubarios o del paraóforo, el tratamiento es el drenaje o la extirpación de la lesión.

Una especial mención para los tumores anexiales asociados al embarazo, los que constituyen un problema potencial, debido a las complicaciones que pueden presentar: dolor por impactación pélvica (25%), obstrucción al descenso durante el trabajo de parto (17%), torsión (10-15%), hemorragia, rotura (9%), infección y potencial maligno. En caso de requerir cirugía, se recomienda diferirla idealmente hasta el segundo trimestre (alrededor de las 18 semanas). Esta puede realizarse de manera segura tanto por laparoscopía como laparotomía en manos de cirujanos entrenados. En relación al riesgo de cáncer de ovario asociado al embarazo, este es de muy baja frecuencia (1 en 1.000 a 25.000 embarazos) y dada la edad de presentación se trata por lo general de cánceres de células germinales (disgerminoma) o epiteliales (tumores de bajo potencial maligno), habitualmente de buen pronóstico.

Frente a la alta sospecha de malignidad, el abordaje para la mayoría de los casos debe ser la laparotomía media a fin de no solo de extirpar el tumor, sino de lograr una citorreducción óptima (en casos seleccionados el ginecólogo oncólogo podrá abordar por laparoscopía, garantizado medidas de seguridad que permitan evitar la diseminación de la enfermedad, secundario a rotura accidental intraoperatoria y la correcta etapificación). Recomendamos contar y realizar una biopsia rápida por congelación ante la sospecha de malignidad para garantizar la toma correcta de decisiones, incluyendo la necesidad de etapificar, de convertir la cirugía o de abortarla ante una duda razonable. Al respecto de este último punto, en las mujeres jóvenes la biopsia contemporánea no es mandatoria, ya que un error diagnóstico puede conllevar un tratamiento incorrecto y un daño irreversible a la fertilidad. En tales casos puede ser preferible la reexploración.

En mujeres jóvenes afectadas de patología anexial maligna, con deseos de fertilidad y con enfermedad confinada a un ovario, es posible realizar anexectomía y etapificación, preservando el útero y anexo contralateral, siempre que estos

sean normales. En cambio, en mujeres sin deseos de paridad o postmenopáusicas, aunque la enfermedad esté confinada a un ovario, realizar como mínimo histerectomía total más anexectomía bilateral asociada a la etapificación completa.

Finalmente, en pacientes con tumores anexiales originados en una enfermedad maligna y en estadio avanzado, se debe privilegiar el tratamiento del cáncer por sobre la fertilidad y por tanto el objetivo debe ser el lograr la citorreducción óptima, lo cual por lo común implica remover el útero y ambos anexos. La excepción la constituyen los tumores malignos y avanzados originados en el epitelio germinal o los tumores epiteliales de bajo potencial maligno, donde habitualmente es posible intentar la conservación del útero y el anexo no afectado. Aún con enfermedad en ambos ovarios es posible conservar el útero (si no hay compromiso de este) ante la eventualidad de fertilización *in vitro* futura.

### Lecturas recomendadas

- Aarenstrup Karlsen M, Sandhu N, Hogdall C, Jarle Christensen I, Nedergaard L, Lundvall L, Engelholm S, Pedersen A, Hartwell D, Lydolph M, Laursen I, Hogdall E. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2012; 127: 379-383.
- ACOG Practice Bulletin: Clinical Management for Obstetricians and Gynecologists. 2007 (ratificado 2015), N° 83.
- Barreta A, Sallum L, Sarian L, Bragaña Bastos J, Derchain S. Criteria for selection of laparoscopy for women with adnexal mass. *J SLS.* 2015; 18 (3): 1-6.
- Bennett J, Oliva E. Pathology of the adnexal mass. *Clin Obstet Gynecol.* 2015; 58 (1): 3-27.
- Clark Sisodia R, Del Carmen M, Boruta D. Role of minimally invasive surgery in the management of adnexal masses. *Clin Obstet Gynecol.* 2015; 58(1): 66-75.
- Covens A, Dodge J, Lacchetti C, Elit L, Le T, Devries-Aboud M, Fung-Kee-Fung M. And Gynecology Cancer Disease Group. Surgical management of a suspicious

- adnexal mass: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2012; 126: 149-156.
- Cuello M, Merino P, Etchegaray A, Ortega JP, Pomés C, Barrena N, Gejman R. Distribución de la patología anexial en mujer chilena: experiencia de la Universidad Católica de Chile. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2004; 69(6): 429-440.
- Cuello M, Pomés C, Brañes J, Barrena N, Mayerson D, Wild R. Tumor ovárico en la postmenopausia: consideraciones sobre su manejo actual. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2002; 68 (2): 97-111.
- Dodge J, Covens A, Lacchetti C, Elit L, Devries-Aboud M, Fung-Kee-Fung M and Gynecology Cancer Disease Site Group. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2012; 19 (4): e244-e257.
- Hall T, Randall T. Adnexal mass in the premenopausal patient. *Clin Obstet Gynecol.* 2015; 58 (1): 47-52.
- Hermans A, Kluivers K, Wijnen M, Bulten J, Massuger L, Coppus S. Diagnosis and treatment of adnexal masses in children and adolescents. *Obstetrics and Gynecology.* 2015; 125: 611-615.
- Liu J, Zanotti K. Management of the adnexal mass. *Obstet Gynecol.* 2011; 117 (6): 1413-1428.
- Matsushita H, Watanabe K, Yokoi T, Wakatsuki A. Unexpected ovarian malignancy following laparoscopic excision of adnexal mass. *Human Reprod.* 2014; 29 (9): 1912-1917.
- Nagvi M, Kaimal A. Adnexal mass in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2015; 58 (1): 93-101.
- Perera D, Prabhakar H. Imaging of the adnexal mass. *Clin Obstet Gynecol.* 2015; 58 (1): 28-46.
- Rauh-Hain J, Melamed A, Buskwoffie A, Schorge J. Adnexal mass in the postmenopausal patient. *Clin Obstet Gynecol.* 2015; 58 (1): 53-65.

## Capítulo 26

# PATOLOGÍA VULVAR BENIGNA

NICOLÁS SÁEZ O. Y MAURICIO CUENLO F.

### INTRODUCCIÓN

La vulva puede ser afectada por una amplia variedad de lesiones a cualquier edad de la mujer, desde recién nacida hasta la senectud. Como órgano está expuesto de modo constante a agentes ambientales, contactantes o irritantes (jabones, detergentes, sudoración propia, orina, etc.), al roce de la ropa interior, a la humedad, a los cambios de temperatura, todo lo cual genera trauma e inflamación de la piel que le reviste. En mujeres sexualmente activas, se suma la exposición durante el coito a semen, lubricantes, agentes infecciosos (ejemplo, virus papiloma humano), todos los cuales pueden ser fuente de patología en la vulva.

Algunas de las enfermedades que causan estas lesiones se originan y están limitadas a la vulva, mientras otras pueden ser manifestación local de una enfermedad sistémica que además de la vulva puede comprometer piel o mucosas en cualquier otra parte del cuerpo; por ejemplo, diabetes, psoriasis, enfermedad de Crohn, enfermedad de Behcet.

El síntoma más común que sugiere una patología vulvar, independiente de las características de la lesión, es el prurito y ardor genital. Todo prurito vulvar persistente y recurrente, independiente de la edad de la paciente, debe ser evaluado a fin de identificar la posible causa y en la eventualidad, si se estima necesario realizar biopsia.

Cabe señalar que el aspecto de las lesiones vulvares y los síntomas asociados pueden ser de similares características entre patologías diversas, las cuales a su vez son materia de tratamientos muy disímiles entre sí. Es por ello que antes de indicar algún tratamiento particular es necesario siempre conocer de los factores predisponentes y gatillantes, y ojalá contar con una biopsia a fin de maximizar el éxito terapéutico.

La causa más común de los síntomas vulvares es el efecto de agentes contactantes o irritantes en la piel. Muchas veces el prurito vulvar se atribuye a una infección genital cuando en realidad se trata de síntomas locales a consecuencia de la exposición a agentes irritantes o malos hábitos que facilitan el daño de la piel y el trauma asociado a la humedad persistente.

En especial, cuando no se evidencia lesiones puntuales o cambios claros en la piel, salvo eritema y edema vulvar leve, es imperativo interrogar por factores predisponentes o gatillantes. Identificada la exposición (detergentes, jabones o exceso de aseo), lo primero será suspender la exposición al agente y utilizar medidas locales o sistémicas que alivien los síntomas antes de proceder con estudios más específicos o biopsia. Más importante aún será evitar medicar, suponiendo infección, ya que los ungüentos o cremas que contengan corticoides solo contribuirán a distorsionar el aspecto histológico de la lesión subyacente y eventualmente

a desorientar o dificultar la interpretación de la biopsia por parte del patólogo. Resulta de gran utilidad en el alivio sintomático prescribir hielo local, baños de asiento a temperatura ambiente, eliminar la exposición a la lycra, entre otros. En ocasiones, dada la persistencia y ansiedad que genera el síntoma en la paciente, puede ser útil el uso de ansiolíticos y antihistamínicos a fin de cortar el circuito de grataje-prurito que la condición genera.

Para avanzar en la búsqueda de la etiología de una lesión vulvar es necesario considerar aspectos propios de la lesión y algunos factores que influencian o determinan su evolución.

Respecto de la lesión se debe definir si se trata de una lesión pigmentada o no, única o múltiple, ulcerada o no, de una pápula o no, dónde se encuentra localizada y si esta se asocia o no a otras lesiones corporales u otras manifestaciones sistémicas.

En la Figura 26-1 se resumen el tipo de lesiones más comunes que pueden afectar la vulva.

Siempre será relevante conocer los exámenes que la paciente posea, ya sea como parte del estudio originado tanto por la lesión actual como de otras patologías que la paciente pueda tener o haber tenido.

Un factor determinante será la edad, donde cabe recordar que por las características de la piel, esta es más sensible al trauma en la infancia y en la etapa menopásica de la mujer. De manera similar influirán el estado hormonal y la presencia de actividad sexual, ambos factores que afectan

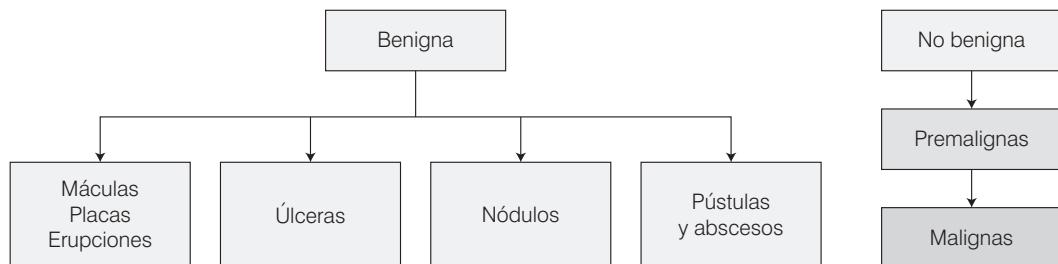
el trofismo de la piel y su resistencia al trauma por agentes externos.

Cabe señalar que para la correcta caracterización, lo más importante es la inspección visual directa, con apropiada luz y magnificación (lupa). La adición de tinciones, como por ejemplo el test de Collins (azul de toluidina), ha demostrado poca utilidad en la práctica.

Es mandatorio hacer una biopsia de toda lesión sospechosa o de aspecto inusual en la vulva, en particular de las lesiones pigmentadas y de bordes irregulares, ya que pueden ser asiento de una neoplasia intraepitelial (VIN) de alto grado, en especial si son múltiples. También debe ser biopsiada una lesión ulcerada que no cicatriza, que crece o que sangra, en especial si se presenta en pacientes de edad avanzada, pues puede tratarse de un cáncer de la vulva.

Para tomar una biopsia vulvar es necesario infiltrar la zona de interés con lidocaína al 2% o carbocaína, usando una aguja fina (25 a 27 Gauge) hasta obtener una pápula (Figura 26-2). Se puede utilizar un biótomo de Keyes, Schumacher o Tischler. Muchas veces no se requerirá de sutura para alcanzar hemostasia, solo tocamiento con solución Monsel. Se debe indicar abstinencia sexual por 7 días y prescribir lidocaína al 2% en gel para mitigar el dolor por roce o al orinar. Se debe advertir el riesgo de infección y promover consulta precoz por eritema o flujo purulento. En ocasiones las características de la lesión, por ejemplo múltiple o de mayor extensión, ameritarán que se haga en pabellón o que se recurra al mapeo vulvar.

**Figura 26-1.** Tipo de lesiones que pueden afectar a la vulva



**Figura 26-2.** Biopsia vulvar previo infiltración anestésica

El recuadro superior izquierdo muestra la pápula cutánea generada por el anestésico local, realizada con biótomo de Keyes (recuadro superior derecho).

Junto a la biopsia, otro componente importante de la evaluación es contar con un registro fotográfico que permita identificar, en el seguimiento, los cambios que la lesión pudiera experimentar.

Es importante enfatizar que las lesiones vulvares pueden ser la punta del iceberg para una enfermedad sistémica. Es por ello que ante la duda, curso inhabitual, recurrencia poco clara o lesiones vulvares atípicas, es recomendable siempre el contar con la evaluación de otros especialistas, en particular del dermatólogo. Junto a ellos se definirá la necesidad de contar con exámenes más específicos o dirigidos. Por ejemplo, la búsqueda de agentes infecciosos cuando se enfrenta a una úlcera genital (herpes simple, Epstein Barr), la solicitud de test sensorio (en la búsqueda de alodinia o hipoestesia en pacientes con vulvodinia), test de patergia (ante la sospecha de enfermedad de Behcet), instilación de azul de metileno (en la búsqueda de fistulas en paciente con enfermedad de Crohn) o test inmunológicos (anti Rho, anti-La, en caso de sequedad y sospecha de Sjögren) y la exposición a la lámpara de Wood (ante sospecha de micosis cutánea).

A continuación nos referiremos a algunas lesiones vulvares comunes.

## LESIONES VULVARES FRECUENTES

Para fines de diagnóstico diferencial, en este capítulo describiremos un listado de lesiones frecuentes vulvares clasificadas por su aspecto macroscópico en quistes, máculas, pápulas, placas, úlceras, verrugas, vesículas/ampollas y tumores benignos.

### Quistes

**Quiste y absceso del ducto de Bartholin.** El quiste del ducto de Bartholin se diagnostica en términos clínicos por la presencia de un aumento de volumen solitario, indoloro y bien delimitado en la región vestibular posterior (a las 5 o 7 horas del reloj). Puede generar molestias al ser comprimido con los cambios de posición. El absceso del conducto se caracteriza por la misma lesión acompañada de cambios inflamatorios (eritema, edema, calor local) y dolor importante. Se diferencia de los abscesos vulvares, los furúnculos

**Figura 26-3.** Quiste de la glándula de Bartholin**Figura 26-4.** Quiste epidérmico

y la hidradenitis supurativa por su ubicación característica. El diagnóstico se confirma por la incisión y drenaje del contenido del quiste/absceso. Si hay inflamación clínica, el fluido purulento debiera ser enviado a estudio bacteriológico (Figura 26-3).

**Quiste del conducto de Skene.** Son aumentos de volumen localizados junto al meato uretral, en el vestíbulo uretral. Pueden ser consecuencia de la hipoplasia congénita del conducto de Skene o un estrechamiento u obstrucción adquiridos. Pueden producir molestias específicas atribuibles a la disuria o a alteraciones en el chorro de la orina, aunque la mayoría son pequeños y no interfieren en la micción. De manera inusual, pueden sobreinfectarse y producir dolor, pero la gran mayoría son asintomáticos y no requieren de una evaluación adicional.

**Quiste epidérmico.** Son los quistes más frecuentes de la vulva. Están rodeados por células epiteliales y su interior está lleno de queratina producida por estas células epiteliales. Son móviles, redondos e indoloros, del color de la piel y su tamaño varía entre los 2 mm y 2 cm de diámetro. El diagnóstico es clínico y cuando se inflaman o sobreinfectan son diagnóstico diferencial de los furúnculos (Figura 26-4).

## Máculas

**Liquen plano.** Es una enfermedad de etiología desconocida que se presenta en distintas formas en la zona anogenital, siendo la más frecuente el liquen plano erosivo, el que rara vez coexiste con la forma papuloescamosa, menos habitual.

En la variante más común, las lesiones se caracterizan por erosiones rodeadas por un entramado blanquecino. Se encuentran en el vestíbulo y se pueden extender hacia la vagina, siendo dolorosas y extensas. Pueden desarrollar cicatrices que resulten en borramiento de los labios menores, atrapamiento del clítoris, estrechamiento vaginal e incluso oclusión de esta. El diagnóstico se confirma si hallan lesiones similares en la mucosa oral. De no estar presentes, se puede tomar una biopsia del borde adyacente a la piel normal.

La variante papuloescamosa se caracteriza por lesiones rojas o violáceas con bordes precisos y con pápulas planas o placas. La descamación puede no ser aparente. Esta forma por lo habitual respeta las mucosas, siendo su sitio de aparición los labios mayores y la piel circundante. Son por lo común indoloras, pero pueden ser algo pruriginosas. El diagnóstico clínico es posible, pero se debiera obtener una biopsia confirmatoria para descartar un carcinoma escamoso subyacente (Figura 26-5).

**Figura 26-5.** Líquen plano**Figura 26-6.** Líquen escleroso y atrófico

**Líquen escleroso.** Se caracteriza por ser una mácula blanquecina que en su inicio puede ser difícil de diferenciar del vitíligo o de la hipopigmentación postinflamatoria; sin embargo, al inspeccionar en vulvoscopía se puede evidenciar un ligero arrugamiento de la superficie de la piel. Al comienzo son más notorias en los labios mayores, pero también pueden comprometer el periné y la región perianal en un “patrón de ocho”, pudiendo ser unilateral o bilateral y simétrico. En la medida en que la lesión progresá, el tejido enblanquecido se engruesa y se comprometen los labios menores, disminuyendo su tamaño o desapareciendo. Los labios se pueden adherir en la línea media, cerrando de forma parcial el vestíbulo. El engrosamiento del capuchón del clítoris lleva a un atrapamiento parcial o total de este. El síntoma predominante es el prurito, pero puede ser reemplazado por dolor si la lesión se erosiona.

El diagnóstico es posible con el examen clínico, pero se debiera tomar una biopsia para descartar un carcinoma de células escamosas, sobre todo cuando las úlceras o áreas engrosadas no responden al tratamiento. Existe compromiso extragenital entre 20% y 30% de las pacientes (Figura 26-6).

**Vitíligo.** Enfermedad sistémica que se caracteriza por la despigmentación de la piel, debido a un ataque autoinmune de los linfocitos contra los melanocitos. Se presenta como máculas planas, blancas y bien delimitadas, sin descamación, que se pueden expandir en forma centrífuga. En la zona anogenital puede comprometer la piel de los labios mayores, periné y región perianal. En algunas pacientes el compromiso es estrictamente anogenital, pero es común el compromiso de otros sitios como axilas, dorso de las manos, codos, rodillas y alrededor de los orificios faciales. Para el diagnóstico, por lo habitual basta con el cuadro clínico, no requiriéndose una biopsia.

**Hipopigmentación postinflamatoria.** Se presenta como máculas blanquecinas similares a las del vitíligo, pero por lo común no son tan blancas como estas y con márgenes menos definidos. La hipopigmentación es más frecuente en personas de piel oscura como consecuencia del daño producido a los melanocitos mediado por la inflamación de enfermedades eczematosas precedentes. Rara vez se necesita una biopsia para confirmar este diagnóstico.

**Hiperpigmentación postinflamatoria.** Se presenta como máculas de color variable (gris, azul, café o negro) y márgenes poco definidos. La hiperpigmentación se produce en una zona afectada de modo previo por inflamación de cualquier tipo. Cuando el patrón es negro e irregular, se debe considerar la melanosis (lentiginosis) y el melanoma como diagnóstico diferencial, requiriéndose una biopsia para hacer un diagnóstico definitivo.

### Placas

**Candidiasis.** Se caracteriza por parches y placas de color rojo brillante, aunque en ocasiones pueden ser blanquecinas. Abarcan porciones variables de la vulva y en casos severos la zona perianal y la raíz de los muslos. Pueden tener leve descamación sobre los parches y placas, y presentar “satelitosis”, con lesiones de menor tamaño circundando la lesión mayor, de similares características. Pueden contar con pequeñas pápulas o pústulas en el espesor de la lesión, las que se desprenden de manera fácil, dejando pequeñas erosiones con descamación periférica. Se acompaña de leucorrea si la mucosa vaginal también está comprometida. El síntoma predominante es el prurito y dolor, pudiendo asociarse a disuria. El diagnóstico se basa en la historia clínica característica y en el examen físico. La candidiasis vaginal apoya el diagnóstico. Se pueden solicitar cultivos de cándida en casos de incertidumbre diagnóstica.

**Psoriasis.** Enfermedad sistémica que se caracteriza por la presencia de placas eritematosas descamativas y bien delimitadas en cualquier parte del cuerpo, pero en particular en superficies extensoras como rodillas y codos, y en cuero cabelludo, nalgas y pubis. En los genitales involucran de preferencia los labios mayores, y rara vez la vulva es la única zona de manifestación (Figura 26-7).

**Dermatitis atópica (eccema).** Se caracte-

**Figura 26-7. Psoriasis vulvar**



**Figura 26-8. Aspecto macroscópico de un eccema vulvar**



rizan por placas liquenificadas que involucran labios mayores y porción lateral de los labios menores. Con la lubricación vulvar, transpiración u orina, tiende a blanquearse. El síntoma predominante es el prurito severo, formándose un círculo vicioso de prurito y grataje que lleva a más prurito y más grataje. El diagnóstico es clínico, pero en ocasiones es necesaria una biopsia para descartar otra patología o un patch test para identificar el alérgeno. En 70% de los casos hay historia de atopía o asma, lo que apoya el diagnóstico clínico (Figura 26-8).

**Líquen simple crónico.** Es una variante localizada de la dermatitis atópica, excepto que las placas pueden ser de un rojo más profundo o café. La liquenificación se produce por el grataje crónico, lo que también puede llevar a erosiones y úlceras. Presentan descamación, pero la rugosidad de la superficie puede estar ausente por lo compacto de la lesión. Se puede observar un fenómeno de blanqueamiento con la humedad similar al observado en la dermatitis atópica. Asimismo se observa el círculo vicioso prurito-grataje. El diagnóstico es principalmente clínico, requiriéndose biopsia en raras ocasiones (Figura 26-9).

Figura 26-9. Líquen simple crónico



**Dermatitis de contacto.** Se caracteriza por placas y máculas similares a las de la dermatitis atópica, pudiendo tener un color algo más oscuro y café. Puede presentar pequeñas fisuras que le otorgan una apariencia agrietada. Si el contacto fue con un componente abrasivo en extremo (ácido tricloroacético), puede presentar úlceras. El síntoma más frecuente es el prurito y el grataje, pero igual puede haber disestesia. La causa más común es

la higiene excesiva y la sequedad resultante. La aplicación de medicamentos también puede ser responsable de esta patología; por ejemplo, la aplicación regular de imiquimod, fluoruracilo, o la aplicación puntual de nitrógeno líquido, ácido tricloroacético.

**Neoplasia intraepitelial vulvar.** Puede ser causada por una infección por virus papiloma humano (tipo usual) o no tener relación con este (tipo diferenciado).

La neoplasia intraepitelial vulvar de tipo usual es causada por el virus papiloma humano (VPH) 16, 18, 31 y 33 y en menor medida por otros tipos de alto riesgo. Se presenta con un número variable de placas de color rojo o rojo-café, bien delimitadas, con pápulas planas en cualquier sitio de la vulva. No obstante, las lesiones pueden ser blancas, café, negras o del color de la piel. La superficie puede ser hiperqueratosica o erosionada. Por lo habitual no son descamativas. Las neoplasias intraepitelial vulvar de tipo usual tienden a ocurrir en edades más tempranas (Figura 26-10).

Figura 26-10. Neoplasia intraepitelial vulvar (VIN III)



La neoplasia intraepitelial vulvar de tipo diferenciado es menos común, pero más severa. Por lo común se presenta como una placa solitaria blanca a rosada, roja, del color de la piel o café,

**Tabla 26-1.** Máculas y placas vulvares

Condición	Característica
Dermatitis vulvar de contacto o irritativa	Simétrica, extendida a áreas de irritación o contacto
Dermatitis vulvar alérgica	Simétrica, extendida a áreas de contacto alérgico
Eczema vulvar	Afecta otras áreas del cuerpo (ombligo, cuero cabelludo, pliegues crurales, extremidades)
Vulvitis infecciosa	Habitualmente por hongos (tiña crural)
Liquen simple	Simétrico, piel acartonada, gruesa
Liquen atrófico	Ojo cerradura, despigmentación, piel poco elástica
Liquen plano	Tipo erosivo afecta vagina, tipo cutáneo placas violáceas
Psoriasis	Placa rosadas, afecta otras partes del cuerpo

y por lo usual en el vestíbulo. A pesar de no estar relacionada con el virus papiloma humano, esta lesión puede ser muy similar en su apariencia a la de tipo usual si se desarrolla de nuevo sobre piel supuestamente sana. Sin embargo, la mayoría de las veces se desarrolla en el contexto de otra enfermedad como liquen escleroso o liquen plano. Con menos frecuencia se puede asociar con otras enfermedades inflamatorias como la hidradenitis supurativa y la enfermedad de Crohn. Las neoplasias intraepitelial vulvar de tipo diferenciado tienden a ocurrir en mujeres mayores.

Ambos tipos son relativamente asintomáticos, pero pueden presentar prurito como único síntoma. El diagnóstico debe ser confirmado con biopsia.

La Tabla 26-1 resume algunas condiciones asociadas a máculas o placas vulvares y sus características.

### Pápulas

**Foliculitis y queratosis pilar.** Corresponden a lesiones papulares y nódulos que pueden ser infecciosas o no infecciosas. Dentro de las etiologías posibles destacan las bacterianas (estafilocócicas) y fúngicas. Ambas se manifiestan como grupos dispersos de pápulas rojas pequeñas (2 a 5 mm) en las zonas con vello, en particular en relación a

la depilación. El centro de la lesión puede poseer una pústula blanquecina de 1 a 2 mm.

La queratosis pilar es una foliculitis no infecciosa que consiste en múltiples pápulas eritematosas cercanas, sin pústula y que por lo habitual afecta la piel de los glúteos, caderas laterales y porción lateral de los brazos.

El diagnóstico puede ser confirmado con cultivos positivos para *Staphylococcus aureus* o de cualquier dermatofito fúngico en cultivo. La queratosis pilar es de diagnóstico clínico.

**Furúnculos.** Colección profunda, desprovista de cápsula, de 2 a 4 cm y en relación a un folículo. Si no está relacionada con un folículo, se trata de un absceso. Son pápulas dolorosas de color rojo que crecen de modo rápido y que duran días. El nódulo puede estar cubierto por una pústula blanca o amarillenta. Puede expandirse gradual bajo la piel y romperse, dando salida a un material purulento. Cuando son grandes y profundos se pueden asociar a síntomas sistémicos como fiebre y escalofríos. Aparecen en áreas de trauma, en especial donde hay humedad como los bordes del monte de Venus y en la región perianal. Son causados por *S. aureus* y pueden ser autolimitados o recurrentes.

**Hidradenitis supurativa.** Muy similares en aspecto a los furúnculos, pero al crecer forman un absceso profundo, se rompen y drenan contenido purulento dejando un seno crónico (“acné inverso”). Se caracterizan por aparecer en cualquier parte de la zona anogenital, con más frecuencia en los pliegues inguinales y labiocurrales, monte de Venus y zona perianal. Las lesiones pueden asociarse a cicatrices antiguas similares a las que se ven en el acné quístico. Se puede asociar a edema vulvar cuando aparecen lesiones en la parte baja de la pared abdominal, la vulva o la zona perianal. El diagnóstico se realiza usando cuatro criterios: presencia de las lesiones típicas, distribución en los lugares típicos (axila, ingle, bajo las mamas), no respuesta a terapia antibiótica y cronicidad (Figura 26-11).

**Figura 26-11. Hidradenitis supurativa**



**Nevo melanocítico.** Son lesiones comunes. El 90% son pápulas típicas, de apariencia benigna, simétricas, de borde definido y de color café o bronceado homogéneo. Se diferencian del melanoma por sus características clínicas y de otras lesiones por su superficie suave. Cualquier nevo sospechoso debiera ser extirpado o biopsiado.

**Keratosis seborreica.** Son pápulas verrucosas pequeñas y benignas, bien delimitadas de color

café o negro. La superficie descamativa puede desprenderse resultando en sangrados puntiformes. Su tamaño varía entre los 3 mm y los 2 cm, y su superficie se eleva entre 2 y 10 mm sobre la piel normal circundante. Pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, pero principalmente en el torso. Cuando aparecen en la zona anogenital se limitan a la piel (no mucosas) y pueden ser difíciles de diferenciar de los condilomas. Aparecen, por lo común, después de los 35 a 40 años. La biopsia es diagnóstica (Figura 26-12).

**Figura 26-12. Queratosis vulvar**



**Molusco contagioso.** Es causado por una infección por poxvirus y puede estar presente en cualquier parte de la piel de un niño, pero cuando ocurre en adultos, por lo usual se localiza solo en la zona anogenital, monte de Venus y cara interna de los muslos. Son lesiones papulares firmes, suaves, del color de la piel, de 2 a 3 mm, con una umbilicación central. La biopsia es su tratamiento (Figura 26-13).

## Úlceras

**Úlceras aftosas.** Pueden ser idiopáticas o secundarias a otra enfermedad (Crohn, VIH, CMV, EBV). Su apariencia en la vulva es muy similar a la de las úlceras aftosas orales, aunque en la vulva son menos comunes. En ambos sitios son dolorosas y bien delimitadas, y pueden tener un coágulo blanco o una costra negra en la base

**Figura 26-13.** Molusco contagioso**Figura 26-14.** Úlcera genital aftosa

de la úlcera. A diferencia de la boca, las úlceras vulvares tienden a ser más grandes (hasta 3 cm) y pueden comprometer la piel tanto como la membrana mucosa del vestíbulo (Figura 26-14). Además, tienden a cicatrizar más lento, en un período de 2 a 3 semanas. La mayoría de las pacientes tienen síntomas similares a una gripe que preceden la aparición de las úlceras. Ocurren casi en exclusiva en mujeres entre los 8 y 25 años. Un tercio de estas pacientes desarrollará úlceras aftosas vulvares recurrentes y cerca de la mitad ya ha tenido o tendrá úlceras aftosas orales. El diagnóstico es clínico, pero un cultivo para descartar virus herpes simplex y una biopsia para descartar otras causas de úlceras como sífilis y cancroide están indicados en la mayoría de los casos.

**Sífilis primaria.** Es una infección de transmisión sexual que se presenta como una o dos úlceras indoloras de 1 a 2 cm de diámetro. Las úlceras por lo habitual tienen un fondo limpio, con poco o nada de pus o costra. A la palpación (con guante), la base de la úlcera se siente firme. Puede haber presencia de linfoadenopatías regionales. El diagnóstico se confirma con pruebas de laboratorio para sífilis (Figura 26-15).

**Linfogranuloma venéreo.** Es una infección de transmisión sexual causada por los serotipos L1, L2 y L3 de *Chlamydia trachomatis* que se

**Figura 26-15.** Úlceras sifilíticas

presenta con úlceras suaves e indoloras, frecuencias lineales, en pliegues cutáneos. Se asemeja a la úlcera de la enfermedad de Crohn y por lo común no se asocian a linfoadenopatías en su primera fase. Una vez que la úlcera primaria cura, la segunda fase evolucionará a lo largo de los meses siguientes con inflamación de los ganglios linfáticos regionales, los que podrán abscedarse, romperse y drenar, y causar trayectos fistulosos con drenaje crónico. La tercera fase es producto de la fibrosis y cicatrización de los conductos linfáticos, provocando elefantiasis de la vulva (estiómeno). Su aparición es muy rara en países desarrollados, siendo más prevalente en regiones tropicales y subtropicales.

**Chancroide.** Es una infección de transmisión sexual causada por *Haemophilus ducreyi*, que se presenta con una o varias úlceras muy dolorosas de 1 a 2 cm de diámetro. La base de la úlcera está cubierta por exudado purulento y, al contrario de la sífilis, la base de la úlcera es suave a la palpación (con guante). Por lo habitual se asocia a la presencia de linfoadenopatías y en algunos pacientes los nodos pueden ser de gran tamaño y fluctuante. El diagnóstico es clínico porque no hay pruebas disponibles para su confirmación. Es una enfermedad de las regiones tropicales y subtropicales, observada con frecuencia en áreas de prostitución.

**Enfermedad de Behcet.** Es una enfermedad sistémica de causa desconocida, más habitual en Asia (en especial, en Japón) y Turquía, siendo muy poco prevalente en Occidente. Se

manifiesta con úlceras genitales muy similares a las úlceras aftosas. El diagnóstico de esta enfermedad requiere la presencia de úlceras orales recurrentes (a lo menos tres veces en un año), más dos de los siguientes criterios: úlceras genitales recurrentes, lesiones oculares, lesiones cutáneas, test de patergia positivo. El diagnóstico es clínico, pero un cultivo para descartar virus herpes simple y una biopsia para descartar otras causas de úlceras como sífilis y cancroide están indicados en la mayoría de los casos.

**Enfermedad de Crohn.** La enfermedad de Crohn se puede manifestar de múltiples formas en la zona perianal y en la vulva. Las lesiones más frecuentes incluyen fistulas, úlceras lineales, abscesos, grandes marcas en la piel perianal y edema vulvar difuso. El edema vulvar aparece en un gran porcentaje de las mujeres con enfermedad

**Tabla 26-2. Características y estudio de las úlceras vulvares**

Condición	Característica úlcera	Ganglios	Hallazgo sistémico	Estudio
Cáncer	Única, no sensible, solevantada, fondo limpio	Aumentado si metástasis	(-) si no hay metástasis	Biopsia
Herpes simple Ebstein Barr	Múltiple, dolorosa. Recurrente en herpes	Linfadenopatía bilateral	Fiebre, CEG, esplenomegalia (Ebstein)	Cultivo lecho. Ac. específicos
Behcet, penfigoide aftosa	Múltiple, dolorosa, recurrente. Cicatricial (penfigoide)	Sin compromiso	Lesiones orales (Behcet, pastosa). Lesiones oculares (Behcet, penfigoide)	Biopsia borde lesión. IF directa
Pioderma gangrenosa, Crohn	Fisuras (Crohn). Centro necrótico y borde redondeado (PG)	Linfadenopatía común por sobreinfección	Enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn)	Biopsia en Chron: granuloma y células gigantes
Sífilis, linfogranuloma venéreo, chancroide	Única o múltiple, profunda o superficial, dura o suave	Linfoadenopatía significativa (signo del surco en LGV)	No contributorio	Ac. específicos. Cultivo <i>hemophilus</i> . <i>Ducreyi</i> (chancroide)
Decúbito, traumática	Ubicada en áreas de presión o trauma	Poco común linfoadenopatía	Postración	Cultivo base úlcera

de Crohn. El diagnóstico se hace cuando el edema de la vulva ocurre en el contexto de una enfermedad de Crohn intestinal ya establecida. El diagnóstico clínico puede ser confirmado con una biopsia de las anomalías vulvares que pueden mostrar inflamación granulomatosa sugerente de Crohn, aunque puede ser menos típica que la del tracto gastrointestinal.

La Tabla 26-2 resume las características y estudio de las úlceras vulvares.

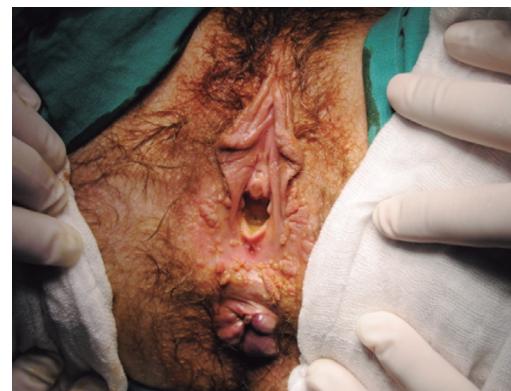
### Verrugas

**Condilomas.** La infección por virus papiloma humano causa verrugas benignas (condiloma acuminado), las que se pueden localizar en cualquier parte de la vulva, periné y zona perineal. El papiloma es firme e irregularmente rugoso, con una base ancha, puede ser de color piel, rojo, rosado, café, negro o blanco. La coalescencia puede llevar a la formación de grandes masas con forma de coliflor. Sin embargo, la morfología también puede corresponder a pequeñas placas, nódulos o pápulas planas. Las lesiones café pueden ser similares a la queratosis seborreica. Se debiera realizar una biopsia a una muestra representativa para confirmar el diagnóstico y descartar neoplasia intraepitelial vulvar VIN y carcinoma de células escamosas (Figura 26-16).

### Vesículas/Ampollas

**Virus herpes simple (HSV).** El herpes simple genital se puede manifestar de dos formas. La primoinfección ocurre con vesículas distribuidas de manera amplia en la zona genital, con o sin erosiones en una paciente que también presenta fiebre, disuria y compromiso del estado general. Mucho más frecuente de encontrar es la forma recurrente del herpes genital que se manifiesta por 5 a 15 vesículas pequeñas (de 1 a 5 mm), que contienen un fluido transparente o amarillo pálido, las que se agrupan en un área no mayor a 5 cm. Estas vesículas se rompen de modo rápido, formando una erosión redonda, superficial y bien delimitada en la piel o mucosa. El edema

**Figura 26-16. Condilomas vulvares**



**Figura 26-17. Herpes simple genital**



de la piel subyacente es variable. Las pacientes experimentan un pródromo de picazón localizada, quemazón u hormigueo (Figura 26-17).

El diagnóstico es por lo habitual clínico en las recurrencias, pero 80% de las pacientes no tiene la noción de ser portadoras, por lo que un estudio con PCR viral o inmunofluorescencia es mandatorio para certificarlo.

En pacientes inmunodeficientes, pueden presentarse como úlceras, dolorosas o no, sin pasar de manera previa por un período de vesículas. Estas úlceras pueden tardar de semanas a meses en cicatrizar, por la incapacidad de montar una respuesta inmune.

**Herpes zoster.** Se presenta como una placa redonda a ovalada, edematosas, siguiendo el curso de un dermatomo, con grados variables de prurito o dolor. Clásicamente es unilateral y no traspasa la línea media. Después de uno o dos días, aparecen grupos de una a cinco vesículas en la superficie de las placas, las que a menudo se hacen coalescentes en una bula mayor que puede ser de color púrpura. Las ampollas se rompen con facilidad, dejando erosiones abiertas y dolorosas de 3 a 7 mm. Por lo habitual hay descamación en la periferia de la erosión. El diagnóstico es clínico, basado en la morfología, pero el cultivo es deseable, considerando que 10% de las pacientes con la clínica antes descrita son portadoras del virus del herpes simple y no varicela zoster.

**Pénfigo vulgar.** Enfermedad de distribución generalizada, con predilección marcada por las membranas mucosas de la boca, vulva y vagina. Es una enfermedad de ampollas, pero son tan frágiles que al momento del diagnóstico lo característico es encontrar erosiones, las que al inicio cuentan con descamación periférica. Por lo común no deja cicatrices en la piel sin vello, pero puede producir cicatrices y desaparición de los labios menores cuando hay compromiso vaginovulvar. El diagnóstico se realiza mediante biopsia e inmunofluorescencia directa e indirecta.

**Impétigo buloso.** Enfermedad causada por lo normal por *S. aureus* y en menor medida por *Streptococcus spp*. Las lesiones iniciales son vesículas y bulas bien delimitadas, de pared delgada y frágil, las que al romperse dejan erosiones con descamación circundante. Puede aparecer en la porción queratinizada de los labios, pliegues labiocurrales, cara interna de los muslos y monte de Venus. Cuando las vesículas permanecen por varios días, se tornan de color amarillo por la acumulación de leucocitos en su interior. Se puede acompañar de pápulas rojas y pústulas. El diagnóstico se realiza al aislar los gérmenes característicos en cultivos provenientes de las ampollas o de la superficie de la erosión residual.

**Penfigoide.** Enfermedad que rara vez se ve en mujeres menores de 60 años. Por lo habitual es una enfermedad generalizada, pero la piel de la región anogenital se puede comprometer en cerca de 10% de los casos (respeta mucosa). La presentación es multiforme, con coexistencia de erosiones, pápulas y placas eritematosas, vesículas y bulas. Las vesículas puede aparecer sobre piel sana o sobre las placas eritematosas. Son menos frágiles que las del impétigo buloso, pénfigo o dermatitis de contacto, y su característica principal es que son muy pruriginosas. El diagnóstico se confirma con biopsia o estudios de inmunofluorescencia indirecta.

## Tumores benignos

**Hemangiomas.** Son lesiones vasculares que están presentes al momento del nacimiento o que se desarrollan durante la infancia. De preferencia aparecen en la cara y la región anogenital, pero pueden surgir en cualquier parte del cuerpo. Se pueden presentar de forma variada, como pápulas rojas únicas y pequeñas, o como parches difusos telangiectásicos con placas gruesas. Pueden crecer durante los primeros nueve meses de vida y resolverse cerca de los 9 a 10 años de edad. Los hemangiomas cavernomatosos son aumentos de volumen nodulares, de color púrpura, que pueden persistir hasta la vida adulta. La ulceración es la complicación más común de los hemangiomas (Figura 26-18).

**Acrocordón.** Son pápulas pediculadas con un tallo de 1 a 3 mm. Son de color café o del color de la piel, benignos y suaves. Aparecen como lesiones únicas o en grupos en los pliegues inguinales. Son más comunes y aparecen en mayor número en mujeres obesas (Figura 26-19).

**Endometriosis.** Rara vez ocurre en la vulva. Puede aparecer como un nódulo o pápula de 1 a 2 cm, de color rojo o rosado, pero también puede ser del color de la piel, azul o púrpura. El sitio más frecuente de asentamiento es la cicatriz de la episiotomía, pero igual puede alojarse en

**Figura 26-18.** Hemangioma vulvar**Figura 26-19.** Acrocordón**Tabla 26-3.** Pápulas, nódulos y tumores de la vulva

Condición	Características
Infecciosas: condilomas, molusco contagioso	Superficie verrucosa (condiloma) umbilicada (molusco), múltiples, tamaño variable en condiloma (molusco 2-4 mm)
Tumores de glándulas apocrinas y ecrinias: hidradenoma, siringoma, Fox-Fordyce	Hidradenoma (apocrino, umbilikado, 1-1,5 cm), Fox-Fordyce pruriginoso (1-2 mm), siringoma (ecrino, 1-2 mm)
Queratinocito: quiste de inclusión epidérmico, angioqueratoma, queratosis seborreica	Coloración: amarillo (inclusión), rojo a café (angioqueratoma), café a negro (queratosis en labios mayores y menores)
Edema vulvar, hematoma postraumático	
Origen mesénquima: lipoma, leiomioma, fibroma, mioblastoma	Consistencia y tamaño variable, biopsia excisional
Remanentes embrionarios: mucocele	Quiste pared delgada, unifocal, es una vestíbulo superior
Quiste Bartholino, canal de Nuck, adenoma vestibular menor	Localización en labio mayor, tercio inferior, si indurado descartar carcinoma
Hemangioma y varicosidades vulvares	Morado rojo, aspecto serpenteante, dolor por estar de pie mucho tiempo

cicatrices de desgarros del parto. Clínicamente se manifiesta como un nódulo doloroso que presenta cambios inflamatorios y dolor asociado a la menstruación. El diagnóstico es clínico y el tratamiento es la biopsia excisional.

La Tabla 26-3 resume algunas de las condiciones vulvares asociadas a pápulas, nódulos o tumores en la vulva.

### Lecturas recomendadas

Margesson LJ, Lynch PJ, Haefner HK. Vulvar lesions: Differential diagnosis based on morphology. UpToDate. 2015.

Sexually Transmitted Diseases (STDs). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://www.cdc.gov/std/>

Wilkinson EJ, Stone IK. Atlas of vulvar disease. 3rd ed.

Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

## Capítulo 27

# ÉTICA EN GINECOLOGÍA

MAURICIO BESIO R.

## INTRODUCCIÓN

Todos los que nos dedicamos al ejercicio de la profesión médica nos vemos enfrentados a ciertas dificultades en las cuales, poseyendo el conocimiento de la patología que afecta a nuestro paciente y las destrezas para implementar algún procedimiento, dudamos acerca de efectuarlo. Pareciera que los médicos lidiamos en dos áreas al intentar solucionar los problemas que nos presentan nuestros pacientes; con frecuencia nos esforzamos por determinar la alternativa terapéutica o el procedimiento diagnóstico que nos permitirá sanarlo, pero en otras situaciones y conociendo esas alternativas, dudamos en utilizarlas. Estamos en el primer caso frente a un problema que podríamos llamar “técnico” y en el segundo a un dilema ético.

Se pudiera pensar que esa distinción es falsa y que los médicos enfrentamos un solo tipo de problemas, que son los “médicos”, y que los dilemas llamados éticos son parte de la decisión profesional y aunque se puedan distinguir en términos intelectuales dos tipos de ellos, en la práctica son inseparables. Otra mirada sería que esos dilemas llamados éticos en realidad no son otra cosa que problemas técnicos algo diferentes y por lo tanto se debieran resolver de la misma manera.

Me parece importante, al iniciar una reflexión sobre los problemas éticos que pudieran existir en ginecología, intentar determinar si ellos en verdad existen, qué los constituiría y, de existir,

cuál sería la particularidad que tendrían en esta especialidad y cómo debiéramos resolverlos. Para lograr estos objetivos, tendremos que remontarnos de modo necesario a los temas desde donde se originan estos problemas, ya que la forma más adecuada de buscar respuestas es desde la fuente misma desde donde surgen. Tendremos entonces que describir lo que es y cómo se reconoce un problema ético, establecer lo que le corresponde hacer a un médico, qué es una especialidad médica, y, si es que existen problemas éticos particulares en ginecología, determinar intentos de solución. La tarea es extensa y el espacio en un libro de ginecología limitado, no podremos por lo tanto pretender la exhaustividad y profundidad requeridas para abarcar en su totalidad el tema, pero nos sentiremos conformes si despertamos en los lectores, en especial en los más jóvenes, un apetito de profundización.

## EL ÁMBITO DE LA ÉTICA

La ética tiene que ver con la búsqueda del bien, tiene que ver con las acciones buenas y malas, con las acciones correctas e incorrectas. La primera observación que podemos hacer frente a esta primera aproximación, es que para poder evaluar en ese sentido una acción se necesita un ser que sea capaz de tomar decisiones. Solo aquellos capaces de elegir entre cursos de acciones diversas son susceptibles de una valoración ética de su actuar. No tiene sentido la ética en los animales, ya que

su comportamiento es el resultado de impulsos surgidos de su especial tipo de constitución que son conocidos como instintos y cuya principal característica es que son determinados siempre por acciones preestablecidas. Para poder elegir se requiere de un tipo de conocimiento que permita al sujeto saber lo que son las cosas. Es ese conocimiento racional y el apetito derivado de él, conocido como voluntad, lo que permite a su poseedor elegir y determinar su actuar. No son susceptibles de valoración ética las personas con graves trastornos mentales y los seres humanos en sus primeros años de vida, aunque en estos últimos se ve un ejercicio progresivo de su capacidad de elegir, y por ello el juicio sobre esas decisiones será también gradual y progresivo.

Todo lo dicho nos permite ya tomar conciencia de algo de capital relevancia. Si somos capaces de tomar decisiones, si determinamos nuestro actuar, somos entonces responsables de esas decisiones. Esto, que es común para todo el actuar humano, tiene una relevancia especial en nuestra profesión, ya que esa responsabilidad al ejercer nuestra capacidad de elegir, conlleva a la vez la imposibilidad de pretender fijar nuestro actuar como profesionales médicos. En efecto, nuestro actuar profesional debe ser libre y no estar sujeto en exclusivo a peticiones sociales ni de nuestros pacientes para un determinado curso de acción. Si somos responsables de nuestras decisiones, tenemos libertad para decidir lo que estamos dispuestos a hacer como médicos. Más adelante reflexionaremos bajo qué parámetros los médicos debemos decidir realizar nuestras intervenciones hacia nuestros pacientes.

Si el ámbito de la ética tiene que ver con la bondad o corrección de las acciones voluntarias, vemos entonces que un dilema ético no tiene que ver con el poder realizar una acción, sino que con si se debe o no realizar. Esto nos permite distinguir entre un problema técnico y otro ético, o más bien entre la dimensión ética y la dimensión técnica de un problema, como lo vemos en el ejercicio de la medicina. Un ejemplo típico de un problema médico técnico:

ante un paciente con una infección urinaria el clínico duda sobre el antibiótico a indicar. El médico conoce la etiología de la enfermedad, la fisiopatología, el curso habitual de ella y su pronóstico. Sin embargo, tiene varias opciones de terapia antimicrobiana y debe elegir entre ellas. Distinto dilema es la misma enfermedad, pero ahora en un paciente con un cáncer terminal, con insuficiencia respiratoria y conectado a un ventilador mecánico. En la primera situación la duda está centrada en el medio a utilizar. Tratar la infección –el fin– no se le presenta como dudoso. En el segundo caso la duda que preocupa al médico es si corresponde o no implementar un tratamiento, sabiendo cómo hacerlo. Como vemos el énfasis del problema técnico está en los medios y el énfasis del problema ético está en los fines. Los problemas técnicos se resuelven en términos de eficiencia y disponibilidad de medios, y los problemas éticos en su referencia a ciertos principios que, como su nombre lo indica, actúan como puntos de partida en la toma de decisiones y como fines de nuestra voluntad.

En la totalidad de la vida de un sujeto humano, para establecer la bondad o corrección de sus acciones, tenemos la gran dificultad de la multiplicidad de fines que se le presentan a su voluntad. Así, si los problemas éticos tienen que ver con los fines y no tanto con los medios, al ser el hombre libre y capaz de proponerse sus fines en la vida, será tarea de él mismo determinar cuáles de ellos perseguirá. Para discernir tendrá que tener en mente, aunque sea de manera confusa, cuál es el fin ulterior que servirá como guía o faro en sus tomas de decisiones. Sin ese criterio no puede elegir nada. Descubrir cuál es o cuáles son los fines con los que logrará plenitud y perfección será quizás una tarea de toda su vida. La vida humana consistirá en las acciones que le conduzcan a esa máxima plenitud, y el resolver dónde quiere llegar.

Debiera ser tarea fácil conocer los fines de las actividades creadas por los hombres, ya que al ser creaciones nuestras, es obvio que la razón de su creación debiéramos tenerla clara y por lo

tanto esos fines muy presentes. A pesar de ello, el avance del conocimiento y el desarrollo de la tecnología posibilitan realizar acciones que tensionan la finalidad de esas actividades. Esto que vemos en todas las actividades humanas, se nos presenta a nosotros los médicos de una manera muy patente. De hecho, por nuestra propia iniciativa o por peticiones de la sociedad y de nuestros pacientes estamos expuestos —a pesar de tener cierta claridad sobre el propósito de nuestra profesión— a actuar en contra de él o por lo menos tener dudas o conflictos respecto a ello. Parece entonces pertinente reflexionar sobre los fines de la medicina y por ende de la especialidad de ginecología, que es lo que nos convoca.

## EL OBJETO Y LOS LÍMITES DE LA MEDICINA

Toda ciencia, todo arte, situándonos desde una perspectiva aristotélica, es especificado como tal por su objeto (Maritain, 1980). Así por ejemplo el objeto de la biología son los seres vivos y el objeto de la arquitectura, las edificaciones. Pero tanto los seres vivos como las edificaciones son objeto también de otras ciencias o artes: los vivientes de la zoología y las edificaciones de la ingeniería. Luego debemos distinguir el objeto material —referido al sujeto en cuanto poseedor de determinados aspectos—, y el objeto formal, referido solo a alguno de esos aspectos o determinaciones.

Sin duda que el objeto material de la medicina es el hombre, el hombre completo, el hombre como viviente racional, el homo sapiens, el hombre como sustancia, sujeto de cambios accidentales desde su aparición en el ser hasta su muerte o corrupción. Este hombre es también objeto material de otras ciencias o artes, como la antropología, la anatomía, la escultura, la fisiología, la política, la pedagogía, etcétera, ahora bajo sus aspectos de cultura, estructura, estética, funcionamiento, organización social y aprendizaje, respectivamente, aspectos que especifican las distintas ciencias y artes.

El objeto formal que especifica y distingue a la medicina de las demás artes o técnicas (*tékhne*) referidas al hombre es, como en todas ellas, un bien que de algún modo lo perfecciona, ya que no tendría sentido que el ser humano desarrollara un arte o técnica que lo degrade o corrompa. De la misma forma que el arte de la pedagogía busca perfeccionar al hombre, permitiéndole que adquiera aquellos conocimientos necesarios para un mejor desempeño en su ambiente cultural, o el arte de la política desarrollando aquellas disposiciones que compatibilicen sus intereses individuales con el bien común.

El bien buscado por la medicina es la salud, entendida como una perfección entitativa que le corresponde por naturaleza al hombre, y que este por alguna razón a veces no posee, ya por haberla perdido o por no haberla poseído nunca. Se dirige entonces la medicina al hombre carente de aquel equilibrio somático o somático-psicológico que percibimos como salud, al hombre menesteroso de salud, ens indigens en el decir de Laín Entralgo (1985), buscando, mediante la combinación del conocimiento, la observación y la experiencia clínica, más la prudencia necesaria que le confiere su sello característico —entendida así a partir del saber hipocrático—: restablecer aquel equilibrio que conocemos y percibimos como salud.

El hombre como objeto material y la salud a restablecer como su bien particular constituyen a la medicina como actividad práctica, pero no solo la constituyen como tal, sino también configuran los límites de su actividad. En efecto, el establecimiento de la medicina como un arte permite distinguir dos hechos de vital importancia para el acto médico: en primer lugar, todo arte o técnica cuyo objeto es el hombre puede —por la naturaleza de su metodología— buscar solo un bien particular de él. Difícilmente puede pretender alcanzar su bien total. En segundo lugar, los límites de su actividad están dados por la capacidad que el avance del arte le permite. Su actividad entonces se detiene cuando el método no logra alcanzar lo buscado y también cuando, pretendiendo abarcar más allá de su salud, al

seguir actuando va en contra del bien total del individuo, fin último al que debieran aspirar todas las actividades humanas.

Los límites de la medicina están dados de manera primaria por el objeto formal que la constituye como arte, y solo circunstancialmente por las dificultades técnicas. El primer límite es fundamental; el bien buscado por su actividad no puede contraponerse con el bien total del individuo. El médico debe poseer entonces alguna “idea” de cuál es ese bien que finaliza al hombre, ya que sin esa noción, aun cuando sea confusa, erraría demasiadas veces insistiendo con terquedad en restablecer un mero equilibrio fisiológico, en un hombre anhelante de un bien más allá de él. Justo es lo complejo de esa idea de bien total lo que explica el dilema ético del médico: muchas veces puede no saber si la aplicación eficaz de su arte es todo lo bueno que merece ese hombre.

La segunda limitante, aquella referida a los medios, conocimientos y herramientas que el sanador posee en un momento determinado, y cuya insuficiencia le impide muchas veces alcanzar la salud para sus pacientes, tiene un carácter temporal. Lo limita solo en el aquí y en el ahora, y a la vez lo estimula para seguir investigando y desarrollando su arte. Es una barrera que lo desafía e impulsa a vencerla. Es el primer límite. En cambio, el que le marca y delimita su actuar, recalzándole: “No todo lo que puedes hacer te corresponde, acepta que solo eres un médico, te corresponde solamente la salud de tu paciente, siempre y cuando no vaya en detrimento de su perfección” (Besio, 2003).

## EL OBJETO Y LÍMITES DE LA GINECOLOGÍA

El objeto de la medicina es la obtención de salud en los pacientes. Luego toda actividad médica debe buscar de alguna manera esta finalidad. Cada especialidad médica se especifica (de allí su nombre) por un campo más acotado de acción, pero siempre manteniendo el objeto de la medicina como género. Lo más específico está contenido

en lo más genérico, y de no ser así dejaría de ser una especialidad médica. Vemos entonces que el objeto de la ginecología son las patologías médicas y quirúrgicas del sistema reproductor o genital femenino, y dentro de ella la oncología-ginecológica y la infertilidad como subespecialidades.

Como la ginecología es una subespecialidad de la medicina, comparte en particular el objeto de la medicina y también comparte los límites de ella, ahora en el campo específico que le corresponde. Si en toda la actividad médica existen acciones que un médico no debe realizar nunca por vulnerar esos límites, sí existen acciones cuyo objeto es confuso o “gris”, y sí existen otras que no son propiamente actos médicos, pero que requieren un conocimiento que los médicos poseen, entonces en la ginecología sucede lo mismo. Veamos cuáles son:

### Actos realizados sobre personas sin ser propiamente acciones de salud

Es frecuente en la práctica clínica que los pacientes soliciten acciones que no están en directa relación con su salud. A veces esa inconsistencia es evidente y en otras es difícil discernir si están destinadas a la prevención u obtención de su sanidad. Ejemplos de esas situaciones son las intervenciones cosméticas, terapias reductoras de peso, terapias hormonales o quirúrgicas para aumentar la talla en adolescentes. En ginecología, la suplementación hormonal después de la menopausia e intervenciones anticonceptivas o esterilizaciones. Es perfectamente posible que alguna de estas acciones en algún caso particular sí represente un acto preventivo o curativo, pero es claro que en otros no sucede lo mismo. En estricto sentido, al profesional de la salud no le corresponde producir belleza ni mantener la juventud de sus pacientes, como tampoco impedir el normal funcionamiento del aparato reproductor para evitar el embarazo. Más aún, el cirujano muchas veces debe sacrificar algo de la belleza corporal de su paciente al practicar una cirugía. Por otra parte, sí es responsabilidad del profesional de la salud corregir impedimentos

que afecten la posibilidad de embarazo en las parejas infériles.

En consecuencia, un profesional de la salud con formación ética y con un adecuado conocimiento de su campo de responsabilidad solo puede considerar acceder a estas solicitudes cuando identifica que en efecto su acción en ese caso particular corregirá algún defecto que causa un problema de salud, o que lo prevendrá sin un mayor riesgo. Si en caso contrario determina que la situación no corresponde a un problema de salud, y se niega a acceder a esta solicitud, no está faltando a su deber como profesional. Esto es aún más claro cuando, a consecuencias de la acción que se realiza, exista la posibilidad de causar un daño (*primum non nocere*).

Especial consideración debe tener en nuestra especialidad el tema de las llamadas técnicas de fertilización asistida. Así, desde el punto de vista ético en la decisión de implementarlas cabe considerar dos aspectos. El primero tiene que ver con determinar a quiénes corresponde aplicarlas, es decir, quiénes son los que sufren una alteración de salud y por lo tanto a quienes los médicos tenemos una responsabilidad ética de ayudar. El segundo aspecto es cuáles son los límites que, en virtud de lo que debemos siempre resguardar, no se deben franquear.

Me parece que es suficientemente claro que la infertilidad es una patología. Sin embargo, al ser la generación de un nuevo ser humano una facultad que se ejerce entre un hombre y una mujer, la dificultad para engendrar no es una enfermedad individual, sino que de una pareja. Son conocidas por nosotros los ginecólogos las incompatibilidades en algunas parejas estando todos los factores normales. Nuestro campo de responsabilidad es entonces la infertilidad como patología de una pareja, y no el responder a peticiones individuales para engendrar un hijo.

Por otra parte, como lo trataremos más adelante en las técnicas de fertilización asistida de alta complejidad, existen ciertos límites que en consideración a criterios de costo-efectividad, se traspasan absolutamente.

## Actos que requieren de un profesional de la salud y no son acciones de salud

Es una realidad que los profesionales de la salud realizan una serie de actividades para las cuales es indispensable el conocimiento que poseen. La mayoría de estas tareas son necesarias para el adecuado funcionamiento de las instituciones que una sociedad requiere. Es así como por ejemplo, por ley es un profesional de la salud el que debe firmar el certificado de defunción; y el sistema judicial demanda igual que sean profesionales de la salud los que realicen los peritajes destinados a resolver los casos de lesiones o de muertes con sospechas de homicidio; y las instituciones de salud previsional y empresas de seguros también necesitan de sus servicios para pericias en el otorgamiento o control de las licencias por enfermedad u otorgamiento de seguros de vida.

Si analizamos el papel que los profesionales de la salud desempeñan en estas situaciones, vemos que su labor es peculiar, porque en estos casos ya no parecen representar en prioridad los intereses de salud de los usuarios. Asignados ahora a estos roles, deben velar por los intereses de otras entidades, como la sociedad, el sistema judicial o las empresas aseguradoras. Es probable que en muchas de las situaciones que viven los profesionales de la salud esto no les represente ningún conflicto, pero sin duda deben percibir un cierto desdoblamiento: el perito judicial que a veces no puede indicar una terapia con urgencia estando seguro que el sujeto la necesita; o el clínico que representa a una empresa aseguradora, que descubre un dato que debe informar a su empresa, debiendo estar bajo el secreto médico.

En todas estas actividades pudieran participar los ginecólogos y, como profesionales de la salud expuestos a eventuales conflictos, se deberá tener siempre presente a la hora de ejercer esas funciones dos criterios generales: en primer lugar, tener plena conciencia del conflicto de intereses, y en segundo lugar, clarificar de modo preciso y explícito cuál es el rol que se ejerce en un momento determinado. Cuando este rol no guarda relación directa con la búsqueda de la

salud, debiera informar de modo claro al sujeto al inicio de la interacción sobre su verdadera función y objetivo, para que así la persona sepa que el interés de ese profesional, en ese momento, no es ni primaria ni exclusiva su salud.

### **Actos que los médicos no deben nunca realizar**

Desde los inicios de la actividad médica, y más aún desde que la medicina se constituyó como una disciplina independiente, con objeto y metodología propia, el profesional de la salud ha estado expuesto a aplicar sus conocimientos para fines ajenos a su profesión. Es por ello que ya en el siglo IV a.C., el Juramento Hipocrático, además de resaltar la intención curativa del acto médico, advierte de manera expresa sobre no aplicar este arte para causar la muerte: "No daré a nadie, aunque me lo pida, ningún fármaco letal, ni haré semejante sugerencia. Igualmente tampoco proporcionaré a mujer alguna un pesario abortivo" (Hipócrates, 1983).

La salud de sus enfermos, aspirada como una cierta plenitud y perfección de la existencia humana, por parte del hombre carente de ella, manifiesta al profesional de la salud el valor de la vida humana, ya que sin vida no hay salud. El deseo que todo ser humano tiene de vivir lo más en plenitud posible, indica que desea mantener la vida y vivirla perfectamente. El sanador reconoce que sin vida no hay salud posible y que, al sanar, el enfermo consigue primero vida y luego vida más perfecta.

El particular objeto de la ginecología, el hecho de ser el sistema reproductor femenino nuestro campo de trabajo, el estudio y tratamiento de la pareja infértil nuestra responsabilidad y la estrecha relación con la obstetricia y la medicina materno fetal que tenemos, nos pone en contacto directo con el nuevo ser humano generado. Somos nosotros a los que nos corresponde, en nuestros procedimientos, hacer todos los esfuerzos para corregir o mantener la función procreativa, y que ese nuevo ser pueda desarrollarse en el ambiente más adecuado. Aparece entonces como

incoherente que participemos en intervenciones que busquen la eliminación de ese también nuestro paciente.

## **CONCLUSIÓN**

La ginecología es la especialidad médica que se relaciona con uno de los misterios más asombrosos de la realidad humana. Somos nosotros a quienes corresponde ayudar a nuestras pacientes en aquella dimensión donde la humanidad se manifiesta de la manera más diáfana. La sexualidad es el aspecto en donde la felicidad humana se juega de modo radical. Es donde el ser humano se enfrenta a otro completando nuestra naturaleza humana dividida tanto en sus notas biológicas, psicológicas y también espirituales. Es donde se juega asimismo la dignidad del ser humano en cuanto generado. Nuestra responsabilidad es enorme y debemos tener el coraje para no defraudar a los que ponen su confianza en nosotros. Debemos procurar siempre respetar los fines que tantas generaciones de médicos han ennoblecido, no dañar en forma innecesaria, hacer todos los esfuerzos para que la facultad humana que se nos entrega a nuestro cuidado y a nuestra acción terapéutica se restablezca y constituya para nuestra paciente la salud sexual y reproductiva a la que aspira como bien particular e indispensable de plenitud a la que aspiramos todas las personas.

### **Lecturas recomendadas**

- Besio M. Sobre el acto médico. Cuadernos de Bioética. 2003; 50 (14): 25-38.
- Besio M, Serani A. Sabiduría, naturaleza y enfermedad. Una comprensión filosófica de las carreras de la salud. Santiago: Ediciones Universidad Católica de Chile; 2014.
- Hipócrates. Sobre la ciencia médica. Juramento. Tratados hipocráticos. Madrid: Edit. Gredos; 1983.
- Laín Entralgo P. Antropología médica. Barcelona: Salvat Editores; 1985.
- Maritain J. Filosofía de la naturaleza. Buenos Aires: Club de Lectores; 1980.



---

Parte III  
Endoscopía Ginecológica



## Capítulo 28

# CONCEPTOS BÁSICOS EN HISTEROSCOPÍA

CLAUDIA CELLE T., CRISTIÁN POMÉS C. Y GUILLERMO DURRUTY V.

## INTRODUCCIÓN

La histeroscopía consiste en una técnica endoscópica que permite visualizar la cavidad endometrial, utilizando las vías de entrada naturales.

Desde 1869, en que el Dr. Diomede Pantaleoni lleva a cabo la primera histeroscopía, existe la necesidad y deseo de diagnosticar y realizar procedimientos quirúrgicos dentro de la cavidad uterina. Es una técnica que ha probado ser muy útil como herramienta diagnóstica, para visualizar el canal cervical y la cavidad uterina.

La ginecología moderna ha experimentado una rápida evolución y progreso en la aplicación de técnicas endoscópicas en los últimos 20 años. Esto ha sido posible gracias a los avances y desarrollo tecnológico de los equipos e instrumentos, acompañado de mejoría y perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas. Con los avances en imagen digital, sistemas ópticos, de iluminación y con la miniaturización de endoscopios de alta definición, la histeroscopía se ha convertido en el *gold standard* para la evaluación y tratamiento de las patologías intrauterinas.

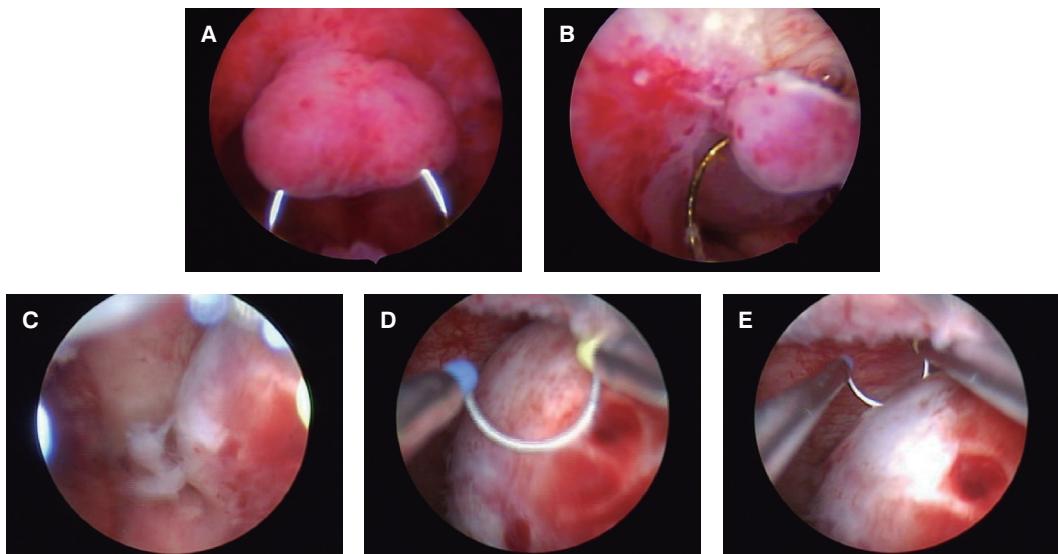
## UTILIDAD CLÍNICA

- Histeroscopía diagnóstica
- Histeroscopía operatoria o quirúrgica
- Resectoscopía

En general, esta técnica se utiliza dentro del estudio de pacientes que presentan sangrado uterino anormal, ya sea solo para estudio biópsico o para resección de lesiones focales intrauterinas. Es también una técnica de uso común en pacientes que se encuentran en tratamiento por infertilidad y quienes presentan patologías intrauterinas que afectan la anatomía normal de la cavidad. Dentro de las indicaciones para realizar una histeroscopía o resectoscopía se encuentran, entre otras, las siguientes (Figura 28-1):

- Sangrado uterino anormal
- Pólips endometriales
- Miomas submucosos
- Útero tabicado
- Sinequias uterinas
- Ablación endometrial
- Extracción DIU
- Biopsias
- Reparación dehiscencia cicatriz de cesárea

**Figura 28-1.** Ejemplos de patologías con indicación de resectoscopía: (A y B) pólipos endometriales; (C, D y E) mioma submucoso



## INSTRUMENTACIÓN

Independiente de la indicación, en todos los escenarios se busca el mismo propósito: una adecuada visión y distensión de la cavidad endometrial.

### Visión intracavitaria

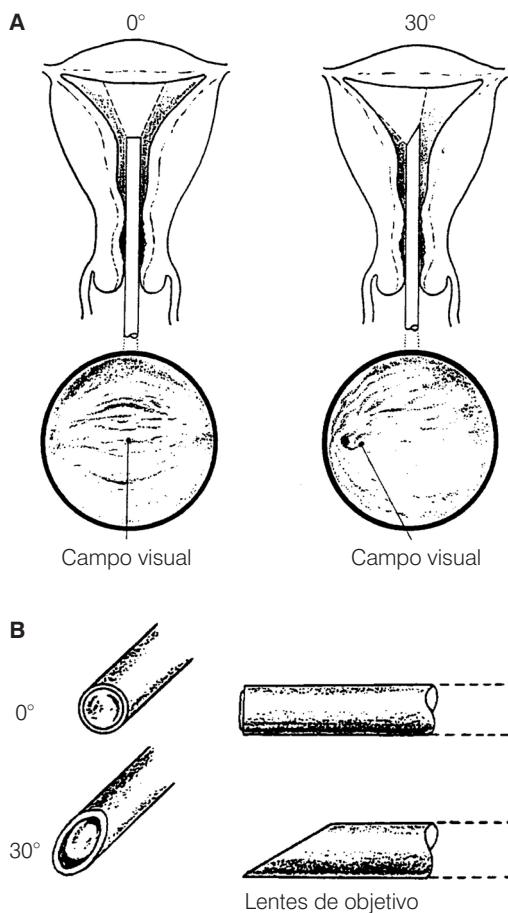
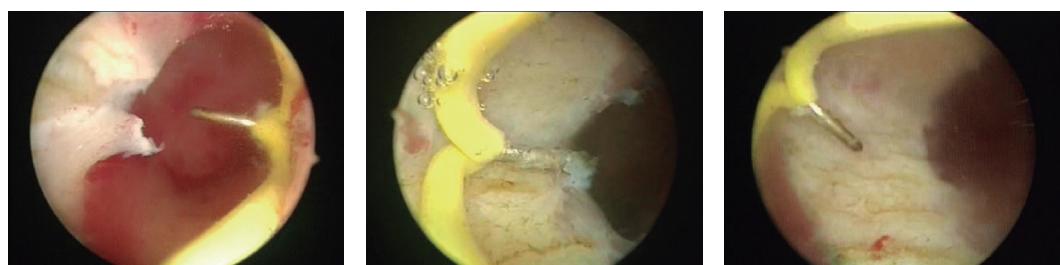
Una adecuada visión es de crucial importancia para el cirujano. Para lograr una óptima visión se requieren los siguientes cinco componentes básicos:

1. Cámara de video
2. Monitor
3. Fuente de luz
4. Cable de luz
5. Endoscopios (histeroscopio, resectoscopio)

**Histeroscopio.** Los componentes básicos de un endoscopio son: el ocular, el cuerpo, los lentes del objetivo y las camisas o fundas. El diámetro externo total depende del tamaño de las camisas, y por lo habitual el endoscopio es de 2-4 mm de diámetro, pero puede ser de hasta 10 mm. Los

histeroscopios menores de 5 mm en general son menos molestos para las pacientes y no requieren dilatación cervical previa. Cuenta con distintos ángulos de visión para cada endoscopio y varían desde el 0°, 12°, 30°, 45° o 70° (Figura 28-2). El que se use dependerá de la preferencia del cirujano, y en ginecología se utiliza principalmente la óptica de 30°.

Las camisas o fundas externas pueden ser diagnósticas u operatorias. Ambas permiten la introducción de medios de distensión dentro de la cavidad uterina para lograr una visión panorámica. Para limpiar la sangre o detritus de tejido, y así mantener una buena visión de la cavidad, algunas camisas operatorias cuentan con dos puertos para conectar además un sistema de aspiración. Las camisas operatorias permiten asimismo la introducción de accesorios quirúrgicos y el uso de electricidad, pueden tener 1, 2 e incluso 3 canales operatorios y requerir dilatación cervical previa, según el diámetro final del histeroscopio.

**Figura 28-2. Ángulos de visión****Figura 28-3. Resección tabique uterino**

Los instrumentos accesorios se introducen a través de los canales operatorios y pueden ser rígidos, semirrígidos o flexibles. Permiten la realización de biopsias, polipectomías, rescate de dispositivos intrauterinos, entre otros. Entre los instrumentos más utilizados, están las pinzas cocodrilo, pinza biótomo, tijeras, agujas, cánulas de aspiración, fibra óptica láser, electrodos bipolares, etcétera.

**Resectoscopio.** El diámetro en comparación al histeroscopio es mayor y pueden ser de 7,3 mm, 8,7 mm y 9 mm. Utilizan electrocirugía que puede ser monopolar o bipolar. Para alcanzar el diámetro final todas requieren dilatación cervical, y esta debe ser hasta Hegar 9 o 10 mm, dependiendo del grosor del endoscopio. La instrumentación es básicamente la misma:

**Elementos del resectoscopio:** a) la óptica; b) el elemento de trabajo con el asa quirúrgica; c) el obturador; y d) las camisas internas y externas.

El elemento de trabajo es el componente principal, es el sistema mecánico que permite avanzar o retraer el asa de forma controlada. Las camisas posibilitan la creación de un espacio por el cual fluye de manera libre el medio de distensión, estableciendo un sistema continuo de irrigación. En la Figura 28-3 se muestra una resectoscopía con asa en "T" monopolar de un tabique uterino.

## Medios de distensión

Pueden ser medios gaseosos o líquidos.

**Medios gaseosos.** El único que existe es el CO<sub>2</sub>. Debe usarse a una presión de insuflación entre los 100-120 mmHg y a un flujo de 30-60 ml/min. Provee de un buen campo operatorio, buena visibilidad y se absorbe de modo rápido. En nuestro medio tiende a ser subutilizado y en general su uso está limitado para la realización de histeroscopías diagnósticas, ya que no permite limpiar la cavidad en caso de sangrados.

**Medios líquidos.** Existen comúnmente dos medios, de bajo y alto peso molecular. De este último el único utilizado en esta técnica es una solución Dextran al 32%. Entre sus ventajas presenta una muy buena transmisión de luz y baja miscibilidad con la sangre, aunque se asocia a reacciones alérgicas severas, hipersensibilidad y casos de coagulación intravascular diseminada (CID), por lo que se encuentra en la actualidad en desuso.

Dentro de los medios de bajo peso molecular, existen líquidos con y sin electrolitos.

- Con electrolitos (solución fisiológica y Ringer Lactato):
  - Económico, fácil de usar
  - Deben emplearse solo con electrodos bipolares
  - Bien tolerado en histeroscopía de uso ambulatorio
  - Pueden inducir sobrecarga de volumen
- Sin electrolitos (Glicina, 1,5%; Sorbitol/Manitol; Suero glucosado + agua destilada):
  - Glicina es el comúnmente utilizado
  - No conducen electricidad, por lo que son aptos para el uso de electrocirugía monopolar
  - Buena visión endoscópica
  - Riesgo de intoxicación acuosa
  - Glicina se transforma en amoniaco y urea
- \* Problema del suero glucosado es una solución viscosa y carameliza el material

## TÉCNICA

### Preparación

#### Preparación de la paciente:

- Preparación endometrial (pacientes premenopáusicas)
  - ACO desde el ciclo inmediatamente anterior
  - Sin ACO: realizar procedimiento en fase folicular precoz
  - Otros: Análogos de GnRH
- Preparación cervical
  - Misoprostol 200 mcg vía vaginal, 6-8 horas antes del procedimiento

#### En pabellón:

- Posición de la paciente en litotomía, tacto vaginal
- Aseptización y campos estériles
- Siempre vaciar vejiga y procurar eliminar la orina en otro recolector para que no haya confusión al momento del recuento de fluidos
- Marcar la hora de inicio y tomar el tiempo

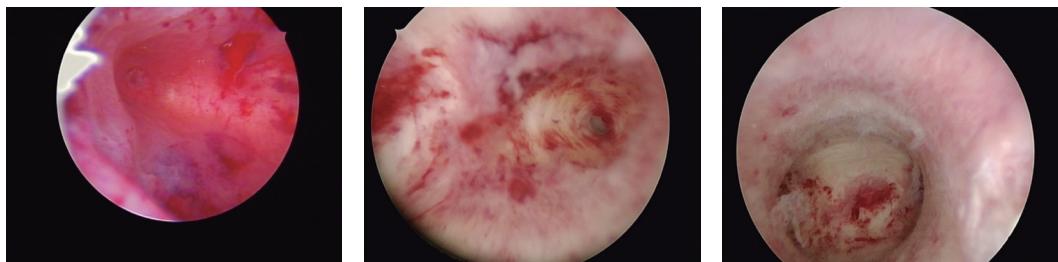
### Técnica para histeroscopía diagnóstica

(Figura 28-4)

- Histerometría y dilatación cervical
- Introducir óptica de modo lento, con visión e irrigación
- Identificar fondo de la cavidad según histerometría
- Ubicar ambos ostium
- Revisar las 4 paredes de la cavidad

### Técnica para histeroscopía operatoria y resectoscopía

- Siempre comienza por una histeroscopía diagnóstica
- Dilatación cervical Hegar 9 o 10
- Chequear uso de medio de distensión adecuado
- Verificar correcto ensamblaje del resectoscopio
- Chequear dirección de salida del medio de distensión (Figura 28-5)

**Figura 28-4.** Histeroscopía diagnóstica

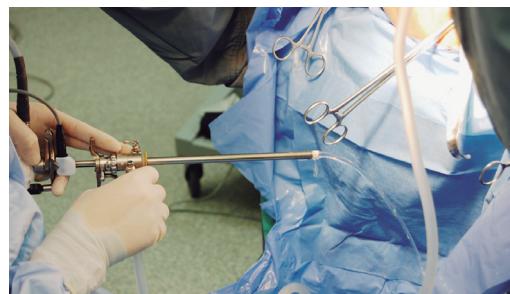
- Fijar hora de inicio
- Identificar lesión
- Siempre resecar en tracción
- Vigilar siempre: tiempo, volumen y adecuada distensión de la cavidad

## COMPLICACIONES, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Las complicaciones en histeroscopia son en general poco frecuentes, sobre todo para la histeroscopia diagnóstica. Aumentan en histeroscopías operatorias secundario al uso del resectoscopio. Más de la mitad de las complicaciones asociadas a la resectoscopía están relacionadas con el momento de la entrada a la cavidad.

### Complicaciones intraoperatorias

**Relacionados con el medio de distensión:** **sobrecarga de volumen.** Son las complicaciones más temidas y severas, incluso con riesgo de mortalidad. Ocurre entre 0,06% y 0,2% de los procedimientos operatorios. Se define por el paso del medio de distensión desde la cavidad uterina al torrente sanguíneo. En general, siempre hay paso de medio de distensión al torrente sanguíneo, pero es escaso y la mayoría de las veces cursa de forma asintomática e inadvertida. Sin embargo, existen casos en que el paso de fluidos puede ser mayor, sobre todo frente a lesiones coexistentes a vasos miometriales. El compromiso puede instalarse de modo rápido, lo que estará directamente determinado por la cuantía de paso de fluidos.

**Figura 28-5.** Verificación dirección de salida del medio de distensión

Dentro de los factores de riesgo se describen el tipo de medio de distensión utilizado, el tipo de patología en tratamiento (patologías que requieren procedimientos histeroscópicos extensos como ablaciones endometriales, miomectomías, etcétera) y otros como la edad de la paciente, patologías concomitantes y la presencia de traumas uterinos durante el acto quirúrgico.

En general, este síndrome se asocia al uso de medios de distención no electrolíticos (glicina). El cuadro clínico incluye síntomas y signos asociados a la sobrecarga de volumen, a la alteración electrolítica y a la toxicidad metabólica asociada al medio de distensión utilizado. En el caso particular del desbalance electrolítico podrían verse casos de intoxicación acuosa e hiponatremias secundarias. Esto debe ser sospechado y diagnosticado de manera precoz para otorgar manejo expedito y adecuado.

En términos clínicos, la sobrecarga de volumen se puede manifestar con síntomas respiratorios como disnea, de edema pulmonar; síntomas cardiovasculares como aumento de la presión arterial, aumento de PVC y shock.

La hiponatremia puede manifestar síntomas en respuesta al compromiso del sistema nervioso central como confusión, cefalea, náuseas, vémitos, agitación, alteraciones visuales, mareo, convulsiones e incluso coma (por lo general con concentraciones de Na menor o igual a 110 mEq/l). Y síntomas secundarios a compromiso del sistema cardiovascular como alteraciones electrocardiográficas, taquicardia o fibrilación ventricular.

Las soluciones electrolíticas (suero fisiológico y Ringer Lactato) son más seguras que las no electrolíticas, aunque igual pueden producir el síndrome. Su uso disminuye el riesgo de hiponatremia, pero la absorción de grandes volúmenes de estos fluidos determinará una expansión del volumen extracelular, pudiendo generar sobrecarga de volumen, edema pulmonar e hipertensión. En algunos casos pueden producir hipokalemia secundaria que se puede expresar con síntomas como: confusión, debilidad y parálisis a nivel muscular, elevación del ST en el electrocardiograma, arritmias, fibrilación ventricular y muerte en casos severos.

Los mayores signos y síntomas del síndrome de intoxicación acuosa son los siguientes:

- Orina pálida
- Edema de tejidos
- Alteraciones del electrocardiograma
- GC aumentado con sobrecarga ventricular
- Yugulares ingurgitadas
- Variaciones en la oximetría de pulso y parámetros ventilatorios, con disnea
- Variaciones de la temperatura corporal
- Exámenes de laboratorio: hipoproteinemia, alteraciones ELP, hemodilución

Además, pueden producirse síntomas y signos secundarios a toxicidad en respuesta a los distintos metabolitos de cada medio de distensión. La

solución Dextran, por ejemplo, puede inducir una CID secundario a sus propiedades anticoagulantes. La glicina puede producir toxicidad a nivel del sistema nervioso central secundario al paso de amonio a través de la barrera hematoencefálica.

**Prevención y tratamiento.** En general, la sobrecarga de volumen y desbalance electrolítico pueden prevenirse siguiendo las siguientes recomendaciones:

- Usar, en lo posible, fluidos con electrolitos isoosmolares.
- Debe realizarse un monitoreo y cuantificación del volumen de fluido que entra y que sale de la cavidad (balance de fluidos). Esta medición debiera realizarse, idealmente, cada 5-10 minutos durante todo el transcurso del procedimiento. Se debe tener especial precaución y atención en pacientes de mayor edad y portadores de comorbilidades.
- Mantener una presión de flujo intrauterina de 70-80 mmHg. Idealmente contar con la bomba de aspiración e irrigación controlada conocida como Hamou Endomat, la que además cuenta con regulación de presión. Con el control constante del flujo intrauterino y de los niveles de presión se podría disminuir el riesgo de intravasación.
- Limitar el tiempo operatorio a menos de 60 minutos.

Si existe un déficit de 1.000 a 1.500 ml o más con soluciones no electrolíticas (glicina) o de 2.500 ml con soluciones electrolíticas debe suspenderse el procedimiento de inmediato. Por lo común, el manejo en estas situaciones dependerá de la cantidad de déficit calculado, de la condición clínica de la paciente y del tipo de medio de distensión utilizado.

Cuando se alcanza uno de estos valores predeterminados de déficit de volumen, se debe proceder con lo siguiente:

- Suspensión inmediata del procedimiento
- Control de ELP y reposición cuidadosa del balance hidroelectrolítico

- Considerar uso de diuréticos según función renal de la paciente
- Monitorización electrocardiograma
- Monitorización de diuresis
- Radiografía de tórax
- Monitorización y seguimiento en una unidad de cuidados intensivos

**Lesiones traumáticas.** Dentro de las lesiones traumáticas lo más habitual es la ocurrencia de lesiones o laceraciones cervicales y perforación uterina. Esta última es la más frecuente, con un 0,8 a 1,6% de ocurrencia según un reciente estudio multicéntrico. Puede ocurrir en el momento de la histerometría y dilatación cervical (perforación mecánica) o durante la cirugía con el resectoscopio. En este último caso la corriente eléctrica utilizada con el asa del resectoscopio puede lesionar órganos vecinos, como vejiga y asas intestinales.

Cuando ocurre una perforación uterina habrá pérdida de visión y no será posible mantener una distensión adecuada de la cavidad, por lo que se deberá suspender el procedimiento. En general, cuando la perforación es central se asocia a baja morbilidad y bajo riesgo de sangrado; en cambio, cuando es lateral el riesgo de sangrado es mayor, dada la relación anatómica cercana a ramas ascendentes y descendentes de las arterias uterinas. En casos de sangrado importante o persistente se puede intentar coagular los vasos si son identificables (electrocoagulación con asa o terminal de bolita), se puede intentar un taponamiento con el globo de una sonda Foley, inyección de vasopresina, compresión uterina y en algunos casos por corrección laparoscópica de una perforación, hysterectomía o embolización de vasos uterinos.

**Prevención y tratamiento.** Siempre debe existir una preparación cervical previa. En el pabellón se debe examinar a todas las pacientes para certificar posición y orientación uterina a modo de direccionar de forma adecuada el histerómetro y los dilatadores. A continuación se enumera un

listado de medidas preventivas que constituyen además los pasos básicos de toda resectoscopía:

- Control visual adecuado de la cavidad y del asa del resectoscopio
- Activación controlada del asa del resectoscopio
- Mantener el asa dentro del resectoscopio durante la entrada o salida de la cavidad
- Siempre mover el asa en retroceso, hacia el cirujano. Nunca hacia el fondo de la cavidad
- Tener preparado el equipo laparoscópico en caso de requerir una exploración abdominal

**Embolia gaseosa.** La embolia gaseosa es una complicación rara, pero grave. Se calcula su incidencia en 1/25.000 casos aproximados. Consiste en la entrada de gas a la circulación venosa sistémica, secundario a algún evento traumático durante la cirugía. El émbolo puede provenir del ambiente, de un medio de distensión gaseoso o de la vaporización de los tejidos con el uso de la electrocirugía. Como el gas es insoluble en la sangre, este viaja por el torrente sanguíneo hasta el sistema pulmonar a través de la vena cava. Si alcanza un nivel crítico la paciente puede experimentar arritmias, hipertensión pulmonar, disminución del retorno venoso y consecuente disminución del gasto cardíaco y finalmente un colapso cardiovascular.

#### Prevención:

- Uso de medio de distensión líquido
- Asegurar la ausencia de atrapamiento de aire en las mangueras de irrigación
- Evitar la posición de Trendelenburg, mantener idealmente a la paciente en posición supina plana
- Intentar, en lo posible, disminuir el número de veces de entrada y salida con el resectoscopio
- Minimizar traumas a vasos venosos mio-metrales
- No sobrepasar una presión de irrigación de 100 mmHg

**Diagnóstico y tratamiento.** Ante la sospecha de una embolia gaseosa se debe proceder a lo siguiente:

- Discontinuar el procedimiento de inmediato, cierre de sitios de posible entrada, desconectar las fuentes de gas
- Manejo de la insuficiencia respiratoria
- Maniobra Durant: posicionar a la paciente en DLI y Trendelenburg para evitar el paso del émbolo al pulmón. El émbolo se quedará en las cavidades derechas del corazón hasta que se absorba o se aspire
- Aspirar el aire del VD (mediante inserción de catéter por la vena yugular)

### Complicaciones postoperatorias

1. Reacciones alérgicas
2. Lesiones electroquirúrgicas (intestino, vejiga, grandes vasos sanguíneos)
3. Infecciosas
4. Formación de sinequias
5. Rotura uterina en el embarazo

En general, cualquiera de estas ocurre muy raramente. Las lesiones electroquirúrgicas pueden ser muy graves. En estas pacientes lo más importante es la sospecha y diagnóstico precoz, pues de no ser reconocida pueden evolucionar con cuadros sépticos severos y muerte. Las complicaciones infecciosas son muy poco habituales y en general no sobrepasan el 1-2% de los casos. La rotura uterina del embarazo si bien puede ser letal también es rara, pudiendo estar relacionada con procedimientos histeroscópicos con daño desmesurado del miometrio. La evidencia sin embargo no justifica la interrupción vía cesárea en estos casos.

### Lecturas recomendadas

AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide, Munro MG, Storz K, Abbott JA, Falcone T, Jacobs VR et al. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the management of hysteroscopic distending media. 2013; 20 (2): 137-148.

- Agostini A, Bretelle F, Cravello L, Ronda I, Roger V et al. Complications of operative Hysteroscopy. *Presse Med.* 2003; 32 (18): 826-829.
- Agostini A, Cravello L, Bretelle F, Shojai R, Roger V, et al. Risk of uterine perforation during hysteroscopic surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2002; 9 (3): 264-267.
- Berg A, Sandvik L, Langebrekke A, Istre O. A randomized trial comparing monopolar electrodes using glycine 1.5% with two different types of bipolar electrodes (TCRis, Versapoint) using saline, in hysteroscopic surgery. *Fertil Steril.* 2009; 91 (4): 1273-1278.
- Cooper NA, Smith P, Khan KS, Clark TJ. A systematic review of the effect of the distension medium on pain during outpatient hysteroscopy. *Fertil Steril.* 2011; 95 (1): 264-271.
- Deffieux X, Gauthier T, Menager N, Legendre G, Agostini A et al. Prevention of the complications related to hysteroscopy: guidelines for clinical practice. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (París).* 2013; 42 (8): 1032-1049.
- Dyrbye BA, Overdijk LE, van Kesteren PJ, de Haan P, Riezebos RK et al. Gas embolism during hysteroscopic surgery using bipolar or monopolar diathermia: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207 (4): 271.e1-6.
- Gkrouzou F, Koliopoulos G, Vrekoussis T, Valasoulis G, Lavasidis L et al. A systematic review and meta-analysis of randomized studies comparing misoprostol versus placebo for cervical ripening prior to hysteroscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 158 (1): 17-23.
- Groenman FA, Peters LW, Rademaker BM, Bakkum EA. Embolism of air and gas in hysteroscopic procedures: pathophysiology and implication for daily practice. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008; 15 (2): 241-247.
- Hahn RG. Fluid absorption in endoscopic surgery. *Br J Anaesth.* 2006; 96 (1): 8-20.
- Hysteroscopy. Technology Assessment in Obstetrics and Gynecology No. 7. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2011; 117: 1486-1491.
- Raimondo G, Raimondo D, D'Aniello G, Russo C, Ronga A et al. A randomized controlled study comparing carbon dioxide versus normal saline as distension media in diagnostic office hysteroscopy: is the distension with carbon dioxide a problem? *Fertil Steril.* 2010; 94 (6): 2319-2322.

## Capítulo 29

# CONCEPTOS BÁSICOS EN LAPAROSCOPÍA

CLAUDIA CELLE T., CRISTIÁN POMÉS C. Y GUILLERMO DURRUTY V.

## INTRODUCCIÓN

La cirugía laparoscópica es una técnica quirúrgica mínimamente invasiva mediante la cual se logra examinar la cavidad abdominopélvica y sus contenidos. Requiere de la inserción de un trocar a través de la pared abdominal para lograr distenderla con gas (pneumoperitoneo) y visualizar y evaluar los órganos abdominopélvicos mediante la introducción de una óptica conectada a una cámara de video.

Si bien pareciera ser una técnica reciente y moderna, la realidad es que hace ya más de cien años que circula en el ámbito quirúrgico. La primera laparoscopía realizada para examinar la cavidad peritoneal fue llevada a cabo, en 1901, por el cirujano George Kelling. Los ginecólogos fueron los primeros en incorporar la técnica a sus intervenciones, y ya en las décadas de 1960-1970 era considerada parte vital en la cirugía ginecológica básica. Con el constante crecimiento tecnológico y el logro de la proyección de imágenes, en 1987 se realiza la primera colecistectomía laparoscópica por el ginecólogo francés Phillippe Mouret. Desde entonces, en las últimas tres décadas la técnica ha mostrado un crecimiento impactante, pues ha cambiado el campo de la cirugía de manera drástica, más que la introducción de cualquier otra técnica quirúrgica.

La cirugía laparoscópica es una cirugía muy poco invasiva que ofrece múltiples beneficios para las pacientes: el uso reducido de analgésicos en el

postoperatorio, la movilización precoz disminuyendo el riesgo de trombosis, las ventajas cosméticas, reducción de los días de hospitalización, la rápida integración a las actividades y los costos. Ha demostrado con amplitud su utilidad clínica, pues ofrece además innumerables ventajas quirúrgicas, dentro de las cuales podemos destacar la gran magnificación anatómica de la pelvis, facilitando el acceso a órganos pélvicos y la identificación de las distintas estructuras anatómicas.

Con el creciente desarrollo y mejoramiento de las cámaras de video y todo el instrumental endoscópico, la cirugía laparoscópica de modo rápido pasó de ser un procedimiento solo diagnóstico a constituir la prueba de referencia o *gold standard* del manejo quirúrgico en la gran mayoría de las patologías ginecológicas.

## INSTRUMENTACIÓN

Los instrumentos y aparatos utilizados en cirugía laparoscópica ginecológica se describen a continuación:

### Laparoscopios

El laparoscopio es un endoscopio rígido que se utiliza para iluminar la cavidad abdominal y para capturar imágenes durante un procedimiento quirúrgico. Existen laparoscopios rígidos y flexibles. La elección dependerá de las preferencias del cirujano.

En ginecología se utiliza mayormente el laparoscopio rígido. Consiste en un tubo de metal con dos canales, un ocular o acoplador de cámara en su porción proximal y un objetivo de luz en la porción distal que es la que recoge la imagen. El diámetro de los laparoscopios varía entre 3 y 12 mm. A menor tamaño la calidad de la imagen es peor, pues hay menor transmisión de luz. El objetivo se ubica, como mencionamos, en la porción distal del endoscopio y puede tener distintos ángulos desde los 0° a 120°. Una óptica de cero grados (0°) ofrece una visión panorámica de la pelvis. Los lentes con ángulo permiten, entre otras cosas, ver estructuras que por lo normal quedan fuera del campo visual del cirujano como la pared abdominal anterior.

### Fuente de luz y sistema de imagen

(Figura 29-1)

Una adecuada iluminación es muy importante para la realización de la cirugía laparoscópica de forma segura.

La fuente de luz, por su tamaño y por el calor que genera, se ubica fuera del campo quirúrgico. Las fibras ópticas son las que llevan la luz desde la fuente de luz hasta el puerto proximal del endoscopio, de donde es transmitida hacia el polo distal del mismo y hacia la cavidad abdominal.

En cirugía laparoscópica es esencial contar con imágenes de alta calidad. El generador de imágenes está dentro de la cámara que se encuentra acoplada en el extremo posterior del endoscopio. Además, la cámara cuenta con sistema de zoom y de foco. Esta imagen es transmitida a través de los monitores de video. Ellos permiten que el cirujano y su equipo puedan ver el procedimiento en tiempo real mientras se lleva a cabo. Puede haber uno o dos monitores: uno se posiciona dentro del campo visual del cirujano y el otro frente al ayudante. Se debe realizar un balance de blanco a la cámara antes de introducirla en la cavidad abdominal.

La imagen que se obtiene en los monitores es en dos dimensiones (2D). Hoy existen en el mercado cámaras para visualización de imagen

**Figura 29-1. Torre LPX**



en 3D, aunque no están ampliamente disponibles y no todos los centros pueden acceder a ellos por un tema de costos.

### Aguja de Veress y trocares laparoscópicos

La aguja de Veress es una aguja fina de 2 mm, que cuenta con un obturador retráctil que sobrepasa el largo total de la aguja a modo de protección. Este obturador permite la entrada a la cavidad sin lesionar tejidos u órganos adyacentes. Cuando la aguja sobrepasa la cavidad peritoneal el cirujano podrá sentir u oír un clic, que corresponde a la retracción o salto del obturador indicando que ya no existe resistencia a su paso. En general, este clic es indicativo de que se está dentro de la cavidad peritoneal, aunque el paso a través de una víscera hueca puede dar la misma sensación. Por este motivo es perentorio realizar siempre alguna de las técnicas de seguridad para asegurar su correcto posicionamiento.

La técnica de creación del pneumoperitoneo con la aguja de Veress y las técnicas de entrada al abdomen con los trocares laparoscópicos será

discutido más adelante (ver “Entrada al abdomen y vías de abordaje”).

## Manipuladores uterinos

El manipulador uterino o cánula uterina es un instrumento único en ginecología y se utiliza para manipular el útero con el objetivo de facilitar el acceso e inspección de los órganos pélvicos. Existen varios tipos, pero los más conocidos y utilizados en ginecología son: la cánula de Cohen, la cánula Sumi, el manipulador Donnez y el manipulador de Clermont-Ferrand. Estos dos últimos se utilizan en particular en hysterectomías laparoscópicas para lograr una adecuada exposición de los fondos de saco vaginales.

## Instrumentos para disección y hemostasia

En general, los mismos instrumentos de uso en cirugía abierta existen para su utilización por vía laparoscópica, por lo que no entraremos mayormente en el detalle de cada uno. Algo similar ocurre para los instrumentos de uso hemostático: la mayoría de los instrumentos disponibles para cirugía abierta han sido adaptados para su empleo por vía laparoscópica. Entre ellos, existen los clips, suturas, ligaduras y corchetes.

## Electrocirugía

La electrocirugía se refiere a la capacidad de corte y coagulación de los tejidos mediante el uso de la corriente eléctrica de alta frecuencia. En cirugía laparoscópica se utilizan la electrocirugía monopolar y bipolar.

En cirugía laparoscópica, la aplicación de electrocirugía requiere de un circuito que permita el paso de electrones y la generación de corriente. Este circuito se compone de un generador, un electrodo activo, el paciente y un electrodo de retorno.

En la electrocirugía monopolar, el electrodo activo se encuentra en el sitio quirúrgico. El electrodo de retorno se haya en alguna otra parte en el cuerpo de la paciente, la corriente pasa a través de ella y completa el circuito desde el

electrodo activo hasta el electrodo de retorno. En la modalidad de corriente bipolar la función de ambos electrodos, activo y de retorno, se realiza en el sitio quirúrgico. Solo el tejido que ha sido tomado por la pinza estará incluido en el circuito eléctrico y por este motivo no se requiere un electrodo de retorno.

Si existe daño a las camisas de aislamiento de los instrumentos conectados a la corriente monopolar se pueden producir daños térmicos inadvertidos a órganos y vísceras adyacentes. La corriente bipolar disminuye el riesgo gracias a que contiene la corriente entre las paletas de la pinza.

En cirugía ginecológica favorecemos el uso de la electrocirugía bipolar y reservamos el uso de la corriente monopolar para algunas situaciones específicas como la colpotomía en hysterectomías totales laparoscópicas, entre otras.

Además, existen otros dispositivos electroquirúrgicos como los fusionadores de tejido (LigaSure), aparatos ultrasónicos (Harmonic, UltraCision), ablación por radiofrecuencia y la fulguración láser.

## Sistema de aspiración/irrigación

Ambos son elementos importantes en toda cirugía laparoscópica. La irrigación se utiliza para limpiar la cavidad y para la hidrodisección, entre otros. Su contraparte, la aspiración, busca por supuesto remover el fluido irrigado o el humo en ciertos casos.

## Extracción de tejidos

Durante la cirugía laparoscópica el cirujano puede verse en la necesidad de tomar muestras para enviar a un estudio anatopatológico. Estas muestras pueden variar en tamaño y algunas alcanzan tamaños considerablemente mayores al diámetro de los trocares. Existen técnicas y alternativas para extraer estos tejidos de gran tamaño sin necesidad de agrandar las incisiones de la piel.

Los morceladores de tejido son instrumentos útiles y efectivos para reducir el tamaño de las lesiones grandes, y evitan la necesidad de agrandar

el tamaño de las incisiones realizadas en la piel. Se utilizan, en ginecología, para reducir grandes miomas a pequeños fragmentos que podrán ser retirados a través de un trocar de 10-12 mm.

Si la muestra o tejido cabe y pasa por los trocares de 5 mm, se puede retirar a través de ellos, siempre bajo visión controlada y confirmando su salida fuera de la cavidad. En caso de ser tejidos de mayor tamaño (cápsulas de quistes ováricos, nódulos endometriósicos, fragmentos de miomas, etcétera), se pueden utilizar endobags o bolsas de tejido. Estas pueden ser retiradas por un trocar de acceso secundario o por el mismo trocar umbilical una vez que se haya retirado la cámara. El uso de las bolsas de tejido permite aislar la muestra antes de ser retirada y esto es relevante para los casos de endometriosis o quistes dermoides en que lo ideal es que no exista contacto entre el contenido de la muestra y los sitios de inserción.

## INSTALACIÓN LAPAROSCÓPICA

La creación del pneumoperitoneo y la instalación de los trocares son el momento más crítico de la cirugía laparoscópica. Es en este momento que pueden ocurrir las complicaciones graves y es por ese motivo que todo cirujano debe tener un conocimiento cabal de la correcta instalación y funcionamiento del material laparoscópico para asegurar un buen desarrollo de la operación.

### **Instalación de la paciente:**

#### **1. Posición de la paciente sobre la mesa operatoria**

La paciente debe colocarse en decúbito dorsal, con sus muslos extendidos y las piernas flectadas. En general, la mayoría de las cirugías laparoscópicas en ginecología requieren de un doble acceso: vaginal y abdominal. En el acceso vaginal, para lograr una buena movilización uterina los glúteos de la paciente deben ir en el borde de la camilla. Considerar el uso de hombreras o de colchones antideslizantes en cirugías que

requieran empleo importante de la posición en Trendelenburg, y ojalá que ambos brazos de la paciente queden adheridos a su cuerpo.

#### **2. Asepsia, instalación de campos operatorios y vaciamiento vesical**

- Aseo completo del abdomen y zona genital (vagina)
- Campos operatorios que permitan siempre el doble acceso
- Uso de nelaton o sonda Foley para vaciamiento vesical (paso indispensable)

**Material laparoscópico.** Es muy importante que todo esté listo antes de comenzar la cirugía, es decir, contar con el instrumental completo, para acceso vaginal y abdominal; sistema de video, fuentes de luz y fuente de CO<sub>2</sub> revisados, sistema de aspiración y lavado conectados, correcto funcionamiento de instrumentos electrotroquirúrgicos, etcétera.

**Lugar y número de cirujanos.** Como en cualquier cirugía ginecológica, el cirujano debe ir a la izquierda de la paciente. El número de ayudantes dependerá de la intervención a realizar (uno o dos ayudantes, dependiendo si se requiere tiempo vaginal).

#### **Creación del pneumoperitoneo e instalación de los trocares**

La entrada a la cavidad abdominal se realiza mediante la inserción del instrumental quirúrgico a través de incisiones pequeñas y corresponde, por lo tanto, al momento más crítico en la cirugía laparoscópica. La mayoría de las lesiones ocurre al momento de la inserción del primer trocar umbilical. Este paso es responsable de al menos 40% de todas las complicaciones en la cirugía laparoscópica, y se asocia a riesgos de lesión de grandes vasos sanguíneos y órganos gastrointestinales. Hasta 50% de estas complicaciones mayores ocurre antes de haber iniciado la cirugía, por lo que es muy importante estar atento y saber diagnosticarlas de modo precoz.

## Entrada al abdomen y vías de abordaje

**Entrada clásica: aguja de Veress + trocar umbilical de 10 mm.** La entrada clásica al abdomen es por vía cerrada. Para la inserción de la aguja de Veress y posterior inserción del trocar principal será necesario realizar una incisión en la piel de la pared abdominal (por lo general umbilical). El detalle de cada paso se aprecia en la Figura 29-2.

**Creación del pneumoperitoneo.** Las dos vías más conocidas para la realización del pneumoperitoneo son la intraumbilical y la del cuadrante superior izquierdo o punto de Palmer. Existen otras vías para la creación del pneumoperitoneo cuyo uso es menos frecuente y en general innecesario: transuterino, vía fondo de saco vaginal posterior y acceso por el 9°-10° espacio intercostal.

En general, la inserción de la aguja de Veress se realiza a nivel umbilical en el plano medio sagital. Esta es la vía más común en utilizarse y es indicada en todo procedimiento diagnóstico y terapéutico.

**Intraumbilical.** Previo a la inserción de la aguja, se debe verificar su correcto ensamblaje y que esté permeable. La paciente debe estar en posición de decúbito supino neutro sobre la mesa operatoria. La bifurcación de la aorta por lo general se encuentra orientada más hacia caudal cuando se adopta la posición de Trendelenburg y con ello aumenta el riesgo de lesión con la inserción de la aguja de Veress. Una vez hecha la incisión

umbilical, se debe posicionar la aguja en forma vertical anclándola en la aponeurosis. Se procede posteriormente a levantar la pared abdominal y se inserta la aguja con un ángulo de 90° en relación a la aponeurosis y con dirección hacia la pelvis. Este ángulo debe ser de 45° en pacientes delgadas. Por esta vía deberán vencerse dos resistencias: el plano aponeurótico y el peritoneal.

**Punto de Palmer.** Se ubica 2-3 cm bajo el reborde costal en la línea medio clavicular en el cuadrante superior izquierdo del abdomen. Esta técnica requiere el vaciamiento previo del estómago con una sonda nasogástrica. La inserción de la aguja de Veress es de forma perpendicular a la piel. A diferencia del sitio umbilical, en este punto deben vencerse tres resistencias: dos hojas de la aponeurosis y el peritoneo. Una vez establecido el pneumoperitoneo se puede insertar un trocar por el mismo sitio de insuflación para verificar la ausencia de adherencias a nivel umbilical y proceder luego a la inserción bajo control visual del trocar principal a este nivel. En cirugías menos complejas o en pacientes en quienes el acceso umbilical no sea posible, se puede realizar la totalidad de la cirugía utilizando el punto de Palmer como acceso principal.

En términos teóricos, esta vía de acceso se asocia a un riesgo cercano a cero de lesión vascular, pero puede verse alguna lesión de otras estructuras, principalmente estómago y bazo. Esta vía está contraindicada en pacientes con antecedentes

**Figura 29-2.** Creación del pneumoperitoneo



de esplenomegalia, cirugía gástrica (bariátrica), cirugía esplénica previa e hipertensión portal.

La evidencia actual demuestra que el punto de Palmer es una vía de acceso segura, fácil y efectiva, y que debe ser considerada para su uso en pacientes con sospecha o antecedente conocido de adherencias periumbilicales, en presencia de grandes tumores anexiales y luego de tres intentos fallidos de insuflación vía umbilical.

Por último, e independiente de la vía, la inserción de la aguja de Veress debe ser mediante movimientos lentos y controlados. El resorte de la aguja debe estar siempre libre y como ya fue mencionado, se deberán sentir dos resaltes a nivel umbilical y tres en el punto de Palmer. Una vez logrado, se debe mantener la aguja en posición fija y realizar los respectivos test de seguridad que se mencionan a continuación. Con posterioridad se procederá a insuflar la cavidad.

**Test de seguridad.** Estos test se realizan antes de conectar el insuflador a la aguja de Veress. Se puede optar por el test de jeringa al vacío o el test de jeringa con suero. En ambos lo primero es aspirar, ya que como la presión intraabdominal es negativa el émbolo no se moverá. El segundo paso es inyectar ya sea aire o suero fisiológico (en este paso no debe existir resistencia a la entrada) y al final volver a repetir la aspiración. Nuevamente no debiera moverse el émbolo, pues tanto el aire como el suero fisiológico van a haberse difundido por los tejidos. También existe el drop test en que se deja caer una pequeña gota de suero fisiológico en el extremo de la aguja de Veress. Si esta se encuentra dentro de la cavidad abdominal, la presión abdominal negativa debiera “aspirar” la gota.

Otra técnica de seguridad, y la más usada en la actualidad, es la de conectar de manera directa el insuflador a la aguja de Veress una vez que han identificado y vencido las dos resistencias. Al conectar el insuflador en el monitor la presión inicial intraabdominal debiera oscilar entre los 0 y 5 mmHg, incluso pudiendo marcar un valor negativo (“Técnica de verificación de

presión de gas inicial”). Con esto, y con un paso de flujo constante, se puede tener certeza de que la entrada fue acertada. Algunos estudios prospectivos han incluso demostrado que las presiones intraabdominales iniciales de 10 mmHg o menos indican un posicionamiento correcto de la aguja de Veress, independiente del índice de masa corporal, edad o paridad de la paciente. Los estudios que comparan los distintos test de seguridad han demostrado que el único útil, y que tiene mejor sensibilidad y especificidad para detectar complicaciones, en especial la insuflación preperitoneal, es la técnica de verificación de presión de gas inicial.

Si las condiciones de inserción e insuflación descritas no se cumplen, se debe retirar la aguja y volver a repetir la técnica paso por paso.

**Conexión del insuflador.** Una vez que se ha establecido el adecuado acceso peritoneal se procede a conectar el insuflador. El flujo de CO<sub>2</sub> que pasa por la aguja de Veress oscila entre los 1,5-2,5 litros por minuto, por lo que en un comienzo el flujo de insuflación debe mantenerse bajo. Con 300 cc de CO<sub>2</sub> insuflados se puede constatar que desaparece la matidez hepática. Se debe insuflar hasta alcanzar la presión prefijada con débito de 0. El volumen total insuflado dependerá, por lo tanto, de la presión intraabdominal.

Existe la controversia de cuál debe ser la presión intraabdominal adecuada previo a la inserción del primer trocar. La discusión se basa en que a mayor presión de entrada se aumenta el espacio entre la pared abdominal anterior y los órganos abdominales, reduciendo el riesgo de lesión. Esto se conoce como “The HIP Entry” (*high pressure entry*). Se sabe que el peso necesario para introducir el primer trocar es de 4-6 kg de fuerza. Existen estudios que han demostrado que con presiones de 15 mmHg y fuerzas de 3 kg la burbuja de CO<sub>2</sub> intraabdominal llega a 0 y la punta del trocar toca los contenidos abdominales. Con esta misma fuerza, pero a presiones de 25 mmHg, la burbuja se mantiene al menos a 4 cm y la punta del trocar no toca los órganos. Otros

describen una distancia de hasta 10 cm con esa presión de insuflación. Una serie de casi 9.000 pacientes demostró que con presiones entre 25-30 mmHg el porcentaje de lesiones intestinales y vasculares fue mínimo (0,04% y 0,01%, en forma respectiva). En mujeres jóvenes y sanas se ha demostrado que la técnica HIP Entry no afecta de modo adverso su función cardiopulmonar. Existe consenso de que esta sobrepresión debe ser transitoria y disminuida tan pronto como se haya logrado la inserción de los trocares o antes si se advierten alteraciones en la función cardiopulmonar de la paciente.

Si bien para el cirujano es más fácil entrar a la cavidad con altas presiones, es importante entender que no siempre será factible. Es necesario tener siempre en consideración el potencial compromiso cardiopulmonar que puede sufrir la paciente y es una decisión que debe ser tomada caso a caso en conjunto con el anestesista.

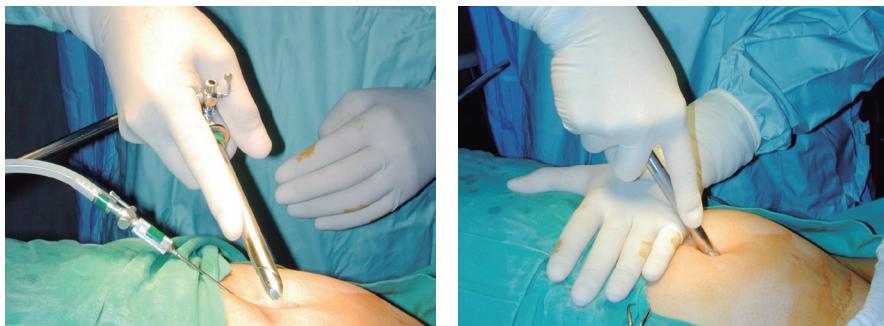
De acuerdo a lo publicado en la literatura científica, en la actualidad la recomendación es prefijar la presión inicial en 20-30 mmHg para disminuir el riesgo de lesiones con la inserción del primer trocar. Este aumento de presión debe ser transitorio y puede mantenerse hasta completar la instalación del resto de los trocares accesorios. No se ha demostrado que la técnica HIP Entry sea inocua en pacientes de mayor edad o portadoras de comorbilidades, por lo que debe ser evaluada su aplicación caso a caso.

**Inserción trocar umbilical.** Una vez alcanzada la presión prefijada, se retira la aguja de Veress y se procede a la inserción del trocar umbilical mediante un movimiento de rotación (Figura 29-3). El trocar tiene una forma cónica, es importante realizar una rotación controlada del trocar con mínima fuerza para lograr la entrada y evitar lesiones.

Técnica y pasos de punción:

- La paciente debe estar en posición neutra, nunca en Trendelenburg.
- El trocar debe tener su llave abierta, se debe tomar sin obstruir la salida de aire (para escuchar o percibir la salida una vez dentro de la cavidad),
- La mano izquierda comprime el abdomen sobre el ombligo ejerciendo presión a distal. Sirve además de *back stop* para evitar el paso brusco del trocar.
- Con la mano derecha, tomar el trocar, mediante movimiento de rotación y presión controlada se inserta en dirección al útero.
- Una vez dentro sentirá la salida de aire, cierre de la llave del trocar.
- Antes de conectar el insuflador, verificar de forma visual la posición.
- Inspeccionar el sitio de inserción del trocar.
- Observación de los órganos abdominales: hígado, vesícula, diafragma, estómago, intestino, etcétera.
- Inserción de los trocares accesorios.

**Figura 29-3. Inserción primer trocar**



Después de completar la instalación de todos los trocares se procede a fijar la presión de trabajo para el resto de la cirugía en un valor que será determinado según la edad y comorbilidades de la paciente, el equipo de anestesia y el tipo de cirugía. La evidencia recomienda trabajar con presiones entre 12 y 15 mmHg, en mujeres delgadas o niñas premenárquicas ideal a 12 mmHg. Una de las ventajas asociadas a trabajar con bajas presiones es la menor incidencia y reducción del dolor y omalgia postoperatorios.

Una vez que se haya disminuido y fijado la presión de trabajo, se debe aumentar el flujo al máximo que permita el insuflador, para facilitar la realización del procedimiento.

#### Otras vías de abordaje:

Trocar de 10 mm directo. Corresponde a la inserción del trocar umbilical de 10 mm directo en la cavidad abdominal, sin haber realizado de manera previa un pneumoperitoneo. Las ventajas de esta modalidad es que en términos teóricos se pueden evitar las complicaciones asociadas a la inserción de la aguja de Veress.

En esta técnica se realiza al inicio la incisión umbilical en la piel. Para realizarla de forma segura, cirujano y ayudante toman y traccionan la pared abdominal bajo el ombligo para mantenerla fija. Se toma el trocar del mismo modo como ya ha sido discutido y se realiza un movimiento de empuje constante y movimientos rotatorios simultáneos hasta percibir la pérdida de resistencia de la pared y la consecuente entrada a la cavidad. Luego se verifica la posición y se conecta el insuflador.

Es la técnica de instalación laparoscópica más rápida y teóricamente se asocia a menos complicaciones relacionadas con la inserción a ciegas de la aguja de Veress y al proceso de insuflación. Algunos estudios randomizados han comparado ambas técnicas sin lograr demostrar diferencias significativas en relación con la incidencia de las complicaciones, por lo tanto no garantiza su seguridad. Es una de las técnicas que menos se utiliza en la actualidad y solo por equipos entrenados.

*Open laparoscopy* o técnica de Hasson. Esta técnica fue primero descrita por Hasson en 1971 y consiste en la inserción de un trocar en la cavidad abdominal, previo acceso a ella mediante una minilaparotomía.

Se realiza una incisión a nivel umbilical de 1-2 cm, se diseña el tejido hasta identificar la aponeurosis, se toma con pinzas firmes a ambos lados y se corta. Se procede con posterioridad a identificar y abrir el peritoneo. Se toma la aponeurosis con un punto a ambos lados en forma de "U" realizando una jareta y al final se inserta el trocar con un obturador romo y se fija a los puntos de la aponeurosis. De esta forma queda sellada la entrada para evitar la salida del CO<sub>2</sub>. Una vez finalizada la cirugía se retira el trocar, se traccionan los puntos y se cierra la aponeurosis.

Las ventajas propuestas de esta técnica son la prevención de embolia gaseosa, insuflación pre-peritoneal y tal vez de lesión de vísceras y vasos sanguíneos. Esto basado en que la técnica evita maniobras de instalación clásica a "ciegas". La evidencia es escasa, no ha demostrado ser mejor que otras técnicas para prevenir lesiones vasculares o intestinales, y tampoco ha demostrado superar a la técnica clásica. Sin embargo, es la principal indicación para pacientes embarazadas, grandes tumores anexiales en niñas jóvenes o pacientes con alto riesgo de adherencias.

Trocares ópticos. Básicamente lo que permiten estos trocares es reemplazar la entrada ciega con trocares tradicionales por un trocar transparente que dispone de un lumen por el cual se inserta un laparoscopio de 0°, de tal forma de visualizar la disección de los tejidos de la pared abdominal en tiempo real. Es una técnica que no requiere pneumoperitoneo previo, pero se puede realizar según la preferencia del cirujano. Su principal dificultad se basa en la capacidad de distinguir los distintos tejidos. De hecho, es una técnica no superior a las otras, pues no previene las lesiones vasculares ni las viscerales.

Punto de Palmer (ver “Creación de pneumoperitoneo”). La disponibilidad de ópticas de 5 mm con buena transmisión de luz permite utilizar este punto como trocar principal. Esto permite a su vez la realización de la totalidad de la cirugía sin necesidad de usar un acceso umbilical. Así como una *Open Laparoscopy*, el punto de Palmer es ideal para uso en mujeres embarazadas o con grandes tumores anexiales.

**Puerto único.** Corresponde a la realización de una cirugía laparoscópica a través de una única incisión, por lo general umbilical. Esta técnica es más difícil que una cirugía laparoscópica convencional, pues se pierde la capacidad de triangulación de los instrumentos, se altera la percepción de profundidad, dado que la cámara se encuentra en posición paralela a los otros instrumentos y además el rango de movimiento se ve reducido. Es una técnica que se encuentra en evolución y que algunos centros ya han incorporado a su práctica. Requiere de entrenamiento previo.

**Trocares accesorios y operadores.** Una vez instalado el trocar principal, independiente de la vía de abordaje escogida, viene la inserción de los trocares accesorios para comenzar la cirugía. En general, son tres y siempre se insertan bajo control visual. Clásicamente dentro del triángulo de seguridad, sobre las espinas ilíacas en su borde anterior, para evitar lesionar los vasos epigástricos. Este triángulo se encuentra delimitado por los vasos epigástricos inferiores hacia lateral, el ligamento inguinal por inferior y el músculo recto abdominal por medial. La zona correcta se identifica de forma digital, a una distancia de dos dedos hacia medial desde el borde anterior de las espinas ilíacas. Se realiza una incisión cutánea de más o menos 3-5 mm. Se introduce el trocar con movimiento lento y rotatorio de forma perpendicular a la aponeurosis y con dirección a la pelvis.

## CONSIDERACIONES ESPECIALES

Existen casos en los que se debe tener cierta consideración al momento de decidir la vía de acceso a la cavidad abdominal, ya que puede haber situaciones o condiciones especiales de pacientes y alteraciones anatómicas que aumenten de manera considerable el riesgo de complicaciones con la entrada clásica umbilical. Se enumeran y describen a continuación:

**Obesidad y delgadez extrema.** En pacientes obesas es probable que se necesiten trocares y una aguja de Veress más largas para atravesar el grosor de la pared abdominal. Durante la inserción de la aguja en estas pacientes se debe usar un ángulo de inserción de 90°. Los ángulos menores pueden significar un riesgo aumentado de desarrollar un pneumoperitoneo.

La distancia que existe entre la pared abdominal y la bifurcación aórtica determina el riesgo de lesión de estos vasos durante la entrada. En términos anatómicos, en ausencia de pneumoperitoneo, la distancia entre la piel y la aorta puede ser solo de 2,5 cm. En pacientes delgadas es recomendable intentar identificar la bifurcación mediante la palpación del promontorio sacro antes del inicio del procedimiento. Es por eso que en estas pacientes al contrario de las pacientes obesas, el ángulo debe ser de 45° orientado hacia la pelvis y con previo levantamiento de la pared abdominal. Asimismo es importante que la incisión inicial con el bisturí a nivel umbilical sea solo de la piel y no más profunda para evitar lesiones.

**Laparotomía previa.** Las cirugías abdominales o pélvicas previas se asocian a mayor riesgo de presentar adherencias, principalmente de omento o intestino a la pared abdominal anterior. Una revisión sistemática demostró que existe un 0-5% de riesgo de presentar adherencias umbilicales en pacientes sin cirugías previas, de un 20-30% con laparotomía transversa suprapúbica y de un 50-65% para aquellas con laparotomía media. Posterior a una cirugía laparoscópica, se describen entre 2% y 21% en algunas series. En estas pacientes se

debe optar por otra entrada principal, alejado del sitio umbilical. Una vez confirmada la posición intraabdominal se debe revisar la cavidad en busca de las adherencias para liberarlas antes de la inserción del resto de los trocares.

**Embarazo.** Durante el primer y segundo trimestre la cirugía laparoscópica es posible y segura. Sobre las 20 semanas el útero sobrepasa el nivel umbilical, aumentando con ello el riesgo de perforación con la entrada. Según el volumen uterino se deberá adaptar la posición del primer trocar. Se recomiendan las técnicas de *Open-Lap* y el punto de Palmer para estas pacientes.

Además, se debe tener en consideración que pasado el segundo trimestre la paciente deberá ir en decúbito supino, pero con inclinación izquierda para evitar la compresión de la vena cava y que la presión de trabajo en toda embarazada no debiera superar los 12 mmHg.

## COMPLICACIONES

La cirugía laparoscópica es mínimamente invasiva, con una tasa de complicaciones en general baja, sobre todo cuando se compara con el abordaje vía laparotomía. Un metaanálisis de 27 estudios clínicos prospectivos randomizados comparó el riesgo de presentar complicaciones menores y mayores entre la laparotomía y la laparoscopía en cirugía ginecológica de condiciones benignas. El riesgo global de cualquier complicaciones de 8,9% para la laparoscopía y de 15,2% para la laparotomía (RR, 0,59, 95% IC, 0,5-0,7), con una clara menor ocurrencia de complicaciones menores para la vía laparoscópica (7,5% vs. 13,8%; RR, 0,55; IC, 0,45-0,66) y sin diferencias para las complicaciones mayores (RR, 1,0). Los autores concluyeron que el riesgo de complicaciones menores se reduce en 40% cuando se prefiere la vía laparoscópica.

Las complicaciones de la cirugía laparoscópica están en su mayoría relacionadas con la entrada a la cavidad abdominal. Entre 30% y 40% de las complicaciones ocurren en esta etapa y pueden ser

letales. En la literatura está descrito que el riesgo de lesiones vasculares e intestinales es de 0,4-0,9/1.000 y de 0,5-1,8/1.000 en forma respectiva.

Una reciente revisión Cochrane comparó los beneficios y riesgos asociados con las distintas técnicas de entrada. La evidencia disponible no es suficiente para demostrar que alguna de las técnicas sea, por sí sola, más segura que otra en términos de reducción de lesiones vasculares o viscerales. Sin embargo, se observó que la técnica *Open-Lap* se asoció a una reducción significativa de entrada fallida en comparación a la entrada clásica. La técnica de entrada directa también demostró ser mucho mejor que la clásica, porque en esta última hubo una incidencia aumentada de entrada fallida, insuflación extraperitoneal y lesiones omentales. Se concluye que la técnica de entrada directa es más segura en estas situaciones.

En la actualidad no existe una evidencia que de modo categórico demuestre la superioridad entre las distintas técnicas de entrada a la cavidad abdominal, así como tampoco existen pruebas suficientes para demostrar que cualquiera de ellas disminuya o prevenga el riesgo de complicaciones vasculares o viscerales mayores.

Hay situaciones especiales en las que se debieran tener en consideración estas diferencias al momento de elegir la técnica de entrada.

## Lecturas recomendadas

- Ahmad G, O'Flynn H, Duffy JMN, Phillips K, Watson A. Laparoscopic entry techniques. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 2. Art. No.: CD006583. DOI: 10.1002/14651858.CD006583.pub3.
- Chapron C, Fauconnier A, Goffinet F, Breart G, Dubuisson JB. Laparoscopic surgery is not inherently dangerous for patients presenting with benign gynecologic pathology: results of a meta-analysis. Hum Reprod. 2002; 17: 1334-1342.
- Deffieux X, Ballester M, Collinet P, Fauconnier A, Pierre F. Risks associates with laparoscopic entry: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011; 158: 159-166.

- Hua J, Gong J, Yao L, Zhou B, Song Z. Low-pressure veress standard-pressure pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2014; 208 (1): 143-150.
- Hypolito OH, Azevedo JL, De Lima Alvarenga Caldeira FM, Azevedo OC, Miyahira SA et al. Creation of pneumoperitoneum: noninvasive monitoring of clinical effects of elevated intraperitoneal pressure for the insertion of the first trocar. *Surg Endosc.* 2010; 24: 1663-1669.
- Molloy D, Kaloo PD, Cooper M, Nguyen TV. Laparoscopic entry: a literature review and analysis of techniques and complications of primary port entry. *Aust N Z J Obstet Gynecol.* 2002; 42: 246-254.
- Ngu SF, Cheung V, Pun TC. Left upper quadrant approach in gynecologic laparoscopic surgery. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.* 2011; 90: 1406-1409.
- Pfluke JM, Parker M, Stauffer JA, et al. Laparoscopic surgery performed through a single incision: a systematic review of the current literature. *J Am Coll Surg.* 2011; 212: 113.
- Shveiky D, Aseff JN, Iglesia CB. Brachial plexus injury after laparoscopic and robotic surgery. *J Minim Invasiv Gynecol.* 2010; 17: 414.
- Teoh B, Sen R, Abbott J. An evaluation of four tests used to ascertain Veress needle placement at closed laparoscopy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005; 12 (2): 153.
- Tinelli A, Malvusi A, Guido M, Tsin DA, Hudelist G et al. Laparoscopy entry in patients with previous abdominal and pelvic surgery. *Surgical Innovation.* 2011; 18 (3): 201-205.
- Vilos GA, Turnamian A, Dempster A, Laberge PY. The society of obstetricians and gynaecologists of Canada. Laparoscopic entry: a review of techniques, technologies and complications. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007; 29 (5): 433-465.



---

---

## Parte IV

### Cuidados Perioperatorios y Complicaciones de la Cirugía Ginecológica



## Capítulo 30

# EVALUACIÓN PREOPERATORIA DE LA CIRUGÍA GINECOLÓGICA

HÉCTOR J. LACASSIE Q. Y CLAUDIO NAZAR J.

## INTRODUCCIÓN

La evaluación preoperatoria de la cirugía ginecológica es un pilar fundamental del manejo perquirúrgico de las pacientes, el que de modo potencial puede reducir la morbilidad y mortalidad, mejorando los desenlaces perioperatorios. Los propósitos de la evaluación son los de obtener una información relevante y atingente de la historia pasada y actual de la paciente, y establecer una evaluación del riesgo intraoperatorio y eventual optimización clínica antes de proceder con la cirugía. La evaluación también es útil para disminuir la ansiedad y facilitar la recuperación, hacer el cuidado perioperatorio más eficiente y menos costoso, educar y mejorar la calidad de atención. Se ha demostrado que el mejor ansiolítico para la paciente es la entrevista con el anestesiólogo previo al procedimiento quirúrgico.

El riesgo perioperatorio está determinado por distintos factores, los que pueden derivar de la paciente (edad y comorbilidades), del tipo de cirugía a realizar (grado de riesgo, invasividad, urgencia o técnica) y del entorno en el que se desenvuelve el equipo médico (experiencia del equipo quirúrgico y recursos disponibles en el centro asistencial donde se realizará la cirugía). Una evaluación preoperatoria adecuada y completa permite evaluar los factores eventualmente modificables para que disminuya el riesgo perioperatorio.

## EPIDEMIOLOGÍA

La necesidad de establecer el riesgo perioperatorio y elaborar un plan para optimizar la condición clínica de la paciente antes de la cirugía radica en el hecho de que existe una mortalidad general perioperatoria de alrededor de 1:1.000 pacientes. Esta cifra engloba todo tipo de cirugías y todo tipo de pacientes, siendo menor en cirugía ginecológica, donde por lo habitual los procedimientos y las pacientes son relativamente menos complejos. Dentro de la mortalidad general perioperatoria, la mortalidad asociada a la anestesia es de alrededor de 1:10.000. Es decir, 10% de las pacientes tienen mortalidad atribuible de manera directa al proceso anestésico. Otro 80% de las veces la mortalidad anestésica está asociada a falla humana o del equipamiento anestésico. De estas últimas, la mitad aproximada se debe a problemas en el manejo de la vía aérea (dificultad para ventilar, falla en la intubación traqueal, extubación traqueal accidental, laringoespasmo o aspiración de contenido gástrico) y un cuarto a problemas relacionados con la administración de drogas (error de dosis, error de fármaco o reacciones adversas y anafilácticas).

## ESTABLECER EL RIESGO PERIOPERATORIO

Múltiples estudios han demostrado la utilidad de la anamnesis y el examen físico por sí solos para determinar el diagnóstico. En uno de ellos, al evaluar los pacientes de medicina general, se logró el diagnóstico correcto en más de la mitad de los casos solo con la anamnesis, lo que aumentó a cerca de dos tercios al agregar el examen físico. Esto refleja que la entrevista previa a la cirugía permite categorizar de modo eficiente a las pacientes de más riesgo.

Uno de los primeros intentos de clasificación de riesgo fue la efectuada por la Sociedad Estadounidense de Anestesiólogos (ASA), desarrollada en 1941. Si bien esta clasificación es muy utilizada hoy, es muy general y solo considera la condición médica de base, sin incluir el procedimiento a realizarse ni otros aspectos que son relevantes. Se ha correlacionado con el riesgo de mortalidad general, lo que permite hacerse una idea inicial del riesgo (Tabla 30-1).

Otros autores han desarrollado categorizaciones de riesgo más completas y que consideran aspectos más específicos que permiten depurar

el diagnóstico. Estas categorizaciones incluyen el estado clínico actual, edad, capacidad funcional, tipo de cirugía, entre otras.

En la actualidad uno de los algoritmos más utilizados es la de la Asociación Estadounidense de Cardiología para cirugía no cardíaca (AHA, por sus siglas en inglés) para tomar decisiones si es necesario un mejor estudio de las pacientes previo a una cirugía, lo que ha sido derivado de la mayor evidencia recopilada hasta la fecha. En ella se integran los siguientes aspectos: urgencia de la cirugía, presencia de condiciones cardíacas activas (entre las que se incluyen el síndrome coronario inestable: angina inestable o infarto miocárdico reciente, infarto entre 7 a 30 días), insuficiencia cardíaca descompensada, arritmia significativa, enfermedad valvular grave (estenosis aórtica o mitral), tipo de cirugía (cirugía de alto riesgo o vascular, cirugía de riesgo intermedio y de bajo riesgo) y capacidad funcional (categorizada de acuerdo a la cantidad de equivalentes metabólicos que posee) (ver más adelante). Con esta información es posible definir qué pacientes pueden proceder a la cirugía y cuáles requieren de mayor estudio (Tabla 30-2). En ginecología,

**Tabla 30-1.** Clasificación de la Asociación Estadounidense de Anestesiólogos (ASA) y su relación con la incidencia de mortalidad perioperatoria. El modificador E se agrega para aquellas cirugías de urgencia o emergencia

Clasificación ASA	Mortalidad (%)
I Paciente sano, sin patología agregada	0,06
II Paciente con enfermedad sistémica leve a moderada, que no limita su actividad diaria (HTA, DM, hipotiroidismo, obesidad, etcétera)	0,47
III Paciente con enfermedad sistémica severa que limita su actividad diaria	4,4
IV Paciente con enfermedad sistémica severa, con riesgo vital	23,5
V Paciente moribunda que no tiene mayores expectativas de sobrevivir en las próximas 24 horas	52,9
VI Paciente declarada con muerte cerebral, que se someterá al retiro de órganos con el propósito de donarlos	100
E Emergencia	

**Tabla 30-2.** Algoritmo para la toma de decisión quirúrgica

Etapa	Predictores	Tipo de cirugía	Conducta
Etapa 1: Cirugía de urgencia			Proceder con cirugía
Etapa 2: Condiciones cardíacas activas (CCA)			Posponer cirugía hasta estabilizar
Etapa 3: Cirugías de bajo riesgo (CBR)			Proceder con cirugía
Etapa 4: Capacidad funcional $\geq 4$ MET			Proceder con cirugía
Etapa 5: Factores de riesgo clínicos (FRC)	0		Proceder con cirugía
	1-2	Cirugía de alto riesgo (vascular) o riesgo intermedio	Proceder con cirugía con control de FC y considerar exámenes preoperatorios no invasivos
	$\geq 3$	Cirugía de alto riesgo (vascular)	Considerar exámenes preoperatorios invasivos si va a cambiar la conducta

**CCA:** síndrome coronario inestable (infarto reciente, angina instable o estable con capacidad funcional 3-4), insuficiencia cardíaca descompensada, arritmia maligna, estenosis aórtica grave o estenosis mitral sintomática. **CBR:** cirugías superficiales o endoscópicas, cirugía de mama y cirugías ambulatorias. **FRC:** infarto antiguo ( $> 1$  mes preoperatorio); insuficiencia cardíaca compensada; diabetes mellitus insulinorreversible; Insuficiencia renal (creatinina mayor a  $2 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ); enfermedad cerebro-vascular. **MET:** equivalente metabólico.

por lo común las pacientes son sometidas a procedimientos de bajo riesgo, así que su tasa de complicaciones perquirúrgica es por lo general baja y no requieren de un mayor estudio preoperatorio.

## EVALUACIÓN PREOPERATORIA

La anamnesis actual y remota debe incluir la revisión de aquellos sistemas y aspectos que con mayor frecuencia complican el perioperatorio. Entre ellos se encuentran los siguientes:

- **Revisión por sistemas:** se hace un especial énfasis en los sistemas respiratorio y cardiovascular, ya que son los más afectados por la intervención anestésica. Indagar por problemas que hayan tenido en el pasado con el corazón, pulmones, riñones, hígado, sistema nervioso, si ha tenido cáncer, anemia, trastornos hemorragíparos o si ha

estado hospitalizada por cualquier razón, lo que puede ayudar a recordar algún aspecto que haya olvidado.

- **Comorbilidades médicas:** hipertensión arterial, diabetes mellitus (en especial, la insulinodependiente), hipo/hipertiroidismo, obesidad, cardiopatía coronaria, arritmias, accidentes vasculares encefálicos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma bronquial, síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), por nombrar los más frecuentes y relevantes.
- **Antecedentes anestésicos-quirúrgicos:** comportamiento y complicaciones frente a diferentes tipos de anestesia (general, regional, sedación, etcétera) recibidos en procedimientos quirúrgicos o invasivos previos, así como eventos perioperatorios significativos (crisis de hipertermia maligna, reacciones adversas a medicamentos, paro

cardiorrespiratorio en pabellón, aspiración pulmonar de contenido gástrico) y antecedente de vía aérea difícil (intubación o ventilación difícil).

- **Antecedentes familiares:** enfocados en términos básicos en investigar la historia de hipertermia maligna propia o en familiares de la paciente, debido a la importante asociación genética de la enfermedad.
- **Alergias:** se deben buscar reacciones alérgicas a medicamentos (antibióticos y relajantes musculares), látex y alimentos (algunas proteínas de determinadas frutas tropicales, en especial del kiwi, plátanos, paltas, piña y castañas, pueden tener reactividad cruzada con algunos antígenos del látex). Además, se debe preguntar qué tipo de manifestación clínica tuvo la paciente en su cuadro anafiláctico previo, con el fin de corroborar que en realidad se trató de un cuadro alérgico.
- **Capacidad funcional:** determinar la funcionalidad cardiovascular y respiratoria según la clasificación de la Nueva York Heart Association (NYHA), vinculada a diferentes intensidades de esfuerzo físico, caracterizado por equivalentes metabólicos (MET). Esta medida permite expresar la intensidad del ejercicio y da cuenta del costo energético de diferentes actividades físicas, donde 1 MET equivale a un consumo de  $3,5 \text{ [ml de O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}] \approx 1 \text{ [kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}]$ , lo que significa que una persona de 60 kg gasta basalmente 240 kcal/h en reposo. Se considera que una paciente estará apta para someterse a un procedimiento quirúrgico electivo si tiene cuatro o más MET (Tabla 30-3). Varios estudios han demostrado que aquellas pacientes con una capacidad funcional menor a 4 MET tienen más riesgo de complicaciones perioperatorias. Como complemento es importante indagar sobre el dolor torácico, disnea, ortopnea, edema de extremidades, historia de soplos cardíacos y presencia de marcapasos.

**Tabla 30-3.** Equivalentes metabólicos para los diferentes niveles funcionales de ejercicio. MET: equivalente metabólico

MET	Niveles funcionales del ejercicio
1	Comer, vestirse, ir al baño
2	Bajar las escaleras en su casa, cocinar
3	Caminar 1-2 cuadras lento ( $3-4 \text{ km} \cdot \text{h}^{-1}$ )
4	Barrer, hacer labores domésticas suaves
5	Subir un piso de escaleras, bailar, andar en bicicleta lento, actividad sexual
6	Jugar golf, caminar ( $6 \text{ km} \cdot \text{h}^{-1}$ )
7	Jugar tenis (singles)
8	Subir escalas rápido, trotar
9	Andar en bicicleta a velocidad moderada
10	Nadar rápido, correr o trotar rápido
11	Esquiar, jugar básquetbol
12 o más	Correr rápido distancias moderadas a largas

- **Historia de sangrado:** explorar historia de sangrados o hematomas espontáneos, hemorragias no tratables con medidas habituales y clínica hemorragípara (epistaxis, gingivorragia, hemartrosis, petequias o equimosis), haciendo especial hincapié en su historia de sangrado en relación a los períodos menstruales, lo que tiene una buena correlación con el riesgo de sangrado perquirúrgico.
- **Medicamentos:** la mayoría se mantiene hasta el mismo día de la cirugía en las dosis y horarios habituales, pudiendo administrarse por vía oral con un pequeño sorbo de agua, lo cual no afecta el ayuno requerido. Con algunas familias de fármacos se debe evaluar, caso a caso, su mantención o suspensión según el balance riesgo-beneficio para la

**Tabla 30-4.** Tiempos sugeridos de suspensión de medicamentos en el período preoperatorio. El resto de los fármacos se deberían administrar en los horarios y dosis habituales

Medicamento	Suspensión
Anticoagulantes orales	3-4 días antes. Se puede utilizar traslape a heparina sódica o de bajo peso molecular según los esquemas vigentes
Ácido acetilsalicílico	7 días antes. Pacientes con riesgo moderado o alto de eventos coronarios no se beneficiarían de la suspensión
AINE	3-5 días antes
Diuréticos	1 día antes
Hipoglicemiantes orales e insulinas	1 día antes. Traslapar a insulina cristalina según necesidad (ver en el texto)
Antihipertensivos	1 día antes en cirugías de riesgo intermedio o alto de sangrado en el intra o postoperatorio. Los betabloqueadores y estatinas se deben mantener
Ginseng, Ginkgo biloba, jengibre y ajo*	7 días antes

AINE: antiinflamatorios no esteroidiales.

\* Son considerados productos naturales que pueden interferir con la coagulación de la sangre. En inglés se les denomina 4G-herbs, ya que su nombre se inicia con la letra G (jengibre es ginger y ajo es garlic en inglés).

paciente y la intervención quirúrgica por realizar. Las recomendaciones más comunes están resumidas en la Tabla 30-4. En caso de medicamentos que aumentan el riesgo de sangrado intra o postoperatorio, se debe evaluar su uso según el riesgo trombótico de la paciente y el tipo de cirugía.

- **Ayuno:** es importante educar a la paciente sobre los tiempos de ayuno según el tipo de alimento ingerido (Tabla 30-5). Se debe indagar los antecedentes de reflujo gastroesofágico sintomático, disfagia u otros factores que pudieran alterar la motilidad gastrointestinal y retrasar el tiempo de vaciamiento gástrico, aumentando el riesgo de aspiración pulmonar de contenido gástrico. Esto es en especial relevante en la paciente embarazada, las que se consideran con estómago lleno, desde las 12 semanas de gestación hasta las 24 horas postparto.

**Tabla 30-5.** Tiempos de ayuno previo a cirugía según tipo de alimentos. Líquidos claros son aquellos en que se puede leer a través de ellos

Tiempo de ayuno	Alimentos
2 horas	Líquidos claros: agua, jugos sin pulpa o celdillas, té y café (excepto bebidas alcohólicas)
4 horas	Leche materna
6 horas	Leche corriente
6 horas	Alimentos sólidos livianos
8 horas	Alimentos ricos en grasa*

\* Grasas, frituras y carnes rojas aumentan el tiempo de vaciamiento gástrico.

## EXAMEN FÍSICO

Debe realizarse un examen físico dirigido, registrando los signos vitales, peso y talla de la paciente al momento de la evaluación. Además, debe evaluarse la vía aérea superior para descartar un posible riesgo de vía aérea difícil. Se recomienda un especial énfasis en el examen físico del sistema cardíaco, pulmonar y aquel dirigido a los hallazgos positivos de la revisión por sistemas en la anamnesis próxima.

## ESTUDIO DIAGNÓSTICO

En muchas pacientes la anamnesis y el examen físico permiten establecer el estado fisiológico presente y el riesgo perioperatorio sin necesidad de realizar exámenes de laboratorio, imágenes complementarias ni interconsultas a especialistas específicos. Estas últimas estarán determinadas por los hallazgos de este primer enfrentamiento preoperatorio con la paciente. Se busca conocer la funcionalidad de sus diferentes órganos que pudieran estar comprometidos por la enfermedad intercurrente, como también por las patologías crónicas de base. El objetivo principal es optimizar la condición previa a la cirugía de los diferentes sistemas y órganos para disminuir el riesgo de mortalidad y morbilidad postoperatoria, implementar medidas de soporte, determinar el tipo de monitorización intra y postoperatoria (no invasiva

versus invasiva) y establecer el plan de cuidados postoperatorios (recuperación normal, unidad de cuidados intermedios, unidad de cuidados intensivos, unidad coronaria u otro).

Los exámenes de laboratorio e imágenes sugeridos a pacientes sanas y asintomáticas (ASA I) se determinan de acuerdo a la edad (Tabla 30-6). La racionalidad en la solicitud limitada de exámenes se puede exemplificar con el hecho que 62% de pacientes con enfermedad cardíaca conocida tendrán un electrocardiograma (ECG) anormal, en 44% de aquellas que solo presentan factores de riesgo mayores y solo en 7% de pacientes menores a 50 años sin factores de riesgo. Además, la especificidad para predecir un evento cardíaco adverso intraoperatorio a partir de una anormalidad en el electrocardiograma es de solo 26% y su valor predictivo negativo es bajo (un electrocardiograma normal no excluye la enfermedad cardíaca). Así, dado que la patología cardiovascular aumenta con la edad, es razonable solicitar un electrocardiograma a partir de los 50 años.

Cabe destacar que si no existen manifestaciones clínicas hemorragíparas (alteración clínica de la coagulación actual o remota) y la paciente no está en tratamiento con fármacos anticoagulantes, no se indica tomar pruebas de coagulación (tiempo de sangría, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo total de tromboplastina activado y fibrinógeno). Si a pesar de la evidencia

**Tabla 30-6.** Exámenes sugeridos a pacientes sanas y asintomáticas

Edad	Exámenes indicados
Menor de 45 años	Test de embarazo (puede ser reemplazado por fecha de última regla segura y confiable)
45-50 años	Test de embarazo-glicemia
50-64 años	ECG-glicemia
65-74 años	Hematocrito-ECG-glicemia-BUN y creatininemia
Mayor de 75 años	Hematocrito-ECG-glicemia-BUN-creatininemia y radiografía de tórax (o ecocardiograma si está disponible)

ECG: electrocardiograma; BUN: urea nitrogenada plasmática.

que avala la conducta anterior, el especialista igual decidiera realizar un estudio de laboratorio de la coagulación, este debería apuntar a pesquisar la coagulopatía congénita más frecuente de encontrar en la población general que es la enfermedad de Von Willebrand, la cual se detecta con tiempo de sangría (TS) y no con tiempo de protrombina (TP) o tiempo de tromboplastina activada (TTPA).

El resto de los exámenes complementarios y la derivación a especialistas se determinan de acuerdo a las patologías crónicas de base y condiciones clínicas de cada paciente en particular. Por ejemplo, si la paciente tiene insuficiencia renal crónica, en el período prequirúrgico deberá ser evaluada por un nefrólogo y estudiada con función renal (BUN/creatininemia), electrolitos plasmáticos (en especial los niveles plasmáticos de potasio), electrocardiograma y hematocrito.

Así, integrando esta información es posible determinar el riesgo de complicaciones cardiovasculares per quirúrgicas, considerando los aspectos que más peso tienen para presentar un evento cardíaco mayor (infarto miocárdico, edema pulmonar, fibrilación ventricular, paro cardíaco primario y bloqueo auriculoventricular completo) (Tabla 30-7).

**Tabla 30-7.** Clasificación de riesgo per quirúrgico de desarrollar un evento cardíaco mayor. La cirugía vascular se considera de alto riesgo

Factores de riesgo clínico
Cirugía de alto riesgo
Historia de enfermedad coronaria
Historia de insuficiencia cardíaca congestiva
Historia de enfermedad cerebrovascular
Diabetes mellitus insulinorreversible
Creatininina plasmática mayor a 2 mg · dL <sup>-1</sup>
<b>Clase I:</b> sin factores presentes, riesgo muy bajo: 0,4%
<b>Clase II:</b> 1 factor presente, riesgo bajo: 0,9%
<b>Clase III:</b> 2 factores presentes, riesgo moderado: 6%
<b>Clase IV:</b> 3-6 factores presentes, riesgo alto: > 11%

## CONDICIONES ESPECÍFICAS

### Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es probablemente la comorbilidad más frecuente de encontrar en la población quirúrgica, la cual predispone a un mayor riesgo perioperatorio de desarrollar complicaciones como edema pulmonar agudo, insuficiencia cardíaca, arritmias, infarto al miocardio, accidentes vasculares encefálicos e insuficiencia renal aguda. Es necesario realizar una adecuada y detallada evaluación preoperatoria con el fin de conocer la condición de la paciente al momento de la cirugía, medicamentos antihipertensivos utilizados y solicitar exámenes de laboratorio necesarios para evaluar la repercusión de esta enfermedad en los órganos blanco: corazón, riñón, cerebro, vasos sanguíneos, etcétera.

El mayor riesgo está determinado por la gravedad y tiempo de evolución de la enfermedad, presencia de inestabilidad hemodinámica, daño parenquimatoso como hipertrofia ventricular izquierda (HVI), retinopatía y asociación con otras patologías graves o factores de riesgo cardiovascular (cardiopatía coronaria, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, entre otras). Los cambios estructurales arteriolares amplifican las variaciones producidas por los estímulos quirúrgicos y las drogas vasopresoras o vasodilatadoras. A modo de ejemplo, la HVI tiene las siguientes consecuencias en el período perioperatorio comparados con la paciente que es normotensa:

- Mayor disminución del gasto cardíaco ante menor retorno venoso
- Menor tolerancia a sobrecarga de volumen con mayor riesgo de edema pulmonar agudo
- Reducción de la reserva coronaria con mayor riesgo de isquemia subendocárdica
- Mayor riesgo de arritmias cardíacas

Los exámenes complementarios deben incluir un electrocardiograma, creatininemia y de manera eventual un ecocardiograma (permite evaluar el grado de HVI, la función sistólica y diastólica, entre otros).

La postergación de una cirugía electiva depende de las cifras de presión arterial, de la magnitud del daño parenquimatoso secundario y del grado de invasividad de la cirugía programada. Se recomienda postergar la cirugía hasta una mayor evaluación en los siguientes casos:

- Presión arterial sistólica mayor de 200 mmHg o presión arterial diastólica mayor de 115 mmHg, hasta que la presión se estabilice bajo 180/110 mmHg.
- Daño parenquimatoso grave y en términos clínicos que sea evidenciable.
- Electrocardiograma con HVI más signos de sobrecarga o alteraciones de la repolarización ventricular sugerentes de isquemia.
- Infarto al miocardio los 6 meses previos a la cirugía.
- Cirugías de gran envergadura, en la que la paciente tenga proteinuria mayor a 1 g en 24 h o niveles de creatinina plasmática mayor a  $2 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ .
- Antecedentes de episodios isquémicos encefálicos transitorios sin estudio etiológico.

La disminución efectiva del riesgo cardiovascular pudiera requerir de 6 a 8 semanas de tratamiento para permitir la regresión de los cambios vasculares y endoteliales. Sin embargo, los cambios muy rápidos o bruscos de la presión arterial pudieran aumentar el riesgo de isquemia coronaria o cerebral. Varios estudios han sugerido que la hipotensión perioperatoria es más peligrosa que la hipertensión. Existe razonable consenso en que el uso de betabloqueadores cardioselectivos es el mejor tratamiento preoperatorio, por su perfil favorable en disminuir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, esto no es válido para los tratamientos iniciados de forma aguda en el preoperatorio, ya que aumentan el riesgo de complicaciones. Para aquellas pacientes que ya toman betabloqueadores y estatinas, deben mantener el tratamiento en el perioperatorio.

## Enfermedad coronaria

La preexistencia de enfermedad coronaria conlleva un mayor riesgo de desarrollar isquemia miocárdica en el período perioperatorio. A su vez, la presencia de isquemia miocárdica intraoperatoria es el principal factor de riesgo para las complicaciones cardíacas mayores (muerte de origen cardíaco, infarto agudo al miocardio, angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva y taquicardia ventricular). Es necesario evaluar el estado de la enfermedad coronaria actual, determinado por la forma de presentación clínica de la enfermedad, capacidad de realizar ejercicio físico (capacidad funcional según NYHA o MET), tipo de cirugía (alto, mediano o bajo riesgo) y los factores de riesgo cardíaco basal, que se han agrupado en tres categorías (Tabla 30-8). Las mujeres son más propensas a tener síntomas atípicos de enfermedad coronaria, por lo que la historia clínica debe ser tomada con especial cuidado.

Es importante sospechar la presencia de enfermedad coronaria en pacientes asintomáticas que tengan factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo crónico, diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica, etcétera, para ser estudiadas y descartar dicha patología. La historia clínica por sí sola ha demostrado una sensibilidad y especificidad entre 80% y 91% para detectar una enfermedad coronaria. Las pacientes asintomáticas pueden ser evaluadas con un electrocardiograma de reposo en mujeres mayores de 50 años, que tengan uno o más factores de riesgo cardiovascular asociados o que serán sometidas a cirugía con alto riesgo de isquemia miocárdica. Debe plantearse la necesidad de un test de esfuerzo o de provocación de isquemia miocárdica (test de talio o MIBI dipiridamol) si existe mala tolerancia al ejercicio y si el resultado va a cambiar la conducta terapéutica para corregir la alteración coronaria (por ejemplo, realizar una angioplastia o cirugía coronaria). Según los hallazgos de estos estudios, puede ser necesario solicitar una coronariografía para precisar el compromiso y porcentaje de estenosis vascular,

**Tabla 30-8.** Factores de riesgo para desarrollar una complicación cardiovascular perioperatoria

Mayores (CCA)	Intermedios (FRC)	Menores
Síndrome coronario inestable IAM menor a 7 días IAM reciente (entre 7 días a 1 mes preoperatorio) Angina inestable o estable grave (CF III-IV) Evidencia clínica o por exámenes no invasivos de isquemia importante Insuficiencia cardíaca descompensada	Infarto antiguo (> 1 mes preoperatorio) Insuficiencia cardíaca compensada Diabetes mellitus insulinorequeriente Insuficiencia renal (creatinina > 2 mg • dl <sup>-1</sup> )	Edad avanzada (> 70 años) ECG anormal Ritmo no sinusal HTA mal controlada
Insuficiencia cardíaca descompensada	Enfermedad cerebrovascular	
Arritmias Bloqueo A-V de alto grado Arritmia significativa más cardiopatía Arritmia supraventricular con frecuencia ventricular no controlada Bradicardia sintomática		
Enfermedad valvular significativa Estenosis aórtica grave Estenosis mitral sintomática		

Los factores de riesgo mayores corresponden a las condiciones cardíacas activas (CCA), mientras que los factores de riesgo intermedios, a los factores de riesgo clínicos (FRC).

evaluando la necesidad de un procedimiento invasivo correctivo cuando corresponda.

Los pacientes con angina inestable tienen el mayor riesgo de infarto o muerte de origen cardíaco en el período perioperatorio, por lo que los procedimientos quirúrgicos no cardíacos deben ser realizados solo ante situaciones de urgencia imposergables y extremando las medidas de manejo perioperatorio.

### Resistencia a la insulina y diabetes

Las alteraciones del metabolismo de la glucosa (resistencia a la insulina y diabetes) son con mucha probabilidad la segunda comorbilidad más frecuente de encontrar en la población quirúrgica. La hiperglicemia aguda deprime la función inmune, aumenta el estrés oxidativo, genera la disfunción endotelial, aumenta los factores proinflamatorios, favorece un estado procoagulante y produce diuresis osmótica, la

que lleva a la deshidratación y desbalance de los electrolitos y ácido base. Estos cambios facilitan resultados desfavorables, tales como retraso en la curación de la herida operatoria, aumenta el número de infecciones, retarda la recuperación y predisponde a una potencial lesión cerebral, miocárdica y renal. Un adecuado control glicémico preoperatorio contribuye a disminuir el riesgo de desarrollar estas complicaciones. Es necesaria una adecuada evaluación preoperatoria de la paciente con diabetes mellitus para realizar los ajustes requeridos en caso de desórdenes glicémicos, ya sea hipo o hiperglicemia.

La Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) recomienda como objetivo lograr glicemias menores a 180 mg • dl<sup>-1</sup> en pacientes críticos y menores de 140 mg • dl<sup>-1</sup> en pacientes clínicamente estables.

La evaluación preoperatoria debe ser considerada un momento oportuno para la realización

del tamizaje de la diabetes mellitus según las recomendaciones de la Asociación Estadounidense de Diabetes, la que sugiere estudiar a todas los pacientes mayores de 45 años y aquellas menores de dicha edad con índice de masa corporal mayor o igual a 25 (sobrepeso) y alguno de los factores de riesgo descritos en la Tabla 30-9.

**Tabla 30-9.** Pacientes en los que se recomienda realización de pruebas de tamizaje para diabetes mellitus

1. Desde los 45 años en toda paciente
2. Pacientes con IMC $\geq 25$ con uno o más factores de riesgo:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sedentarismo</li> <li>• Antecedente familiar de primer grado con diabetes</li> <li>• Etnia de alto riesgo (afroamericanas)</li> <li>• Mujeres con antecedente de hijo con macrosomía</li> <li>• Hipertensión arterial</li> <li>• HDL menor a <math>35 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}</math> o triglicéridos mayor a <math>250 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}</math></li> <li>• Síndrome de ovario poliquístico</li> <li>• Glicemia de ayuno alterada</li> <li>• Intolerancia a la glucosa/resistencia a la insulina</li> <li>• Enfermedad cardiovascular</li> </ul>

HDL: lipoproteínas de alta densidad.

Como recomendación general, para aquellas pacientes con diabetes mellitus se debe programar la cirugía a primera hora y así disminuir las interrupciones del manejo basal por el ayuno preoperatorio. Las pacientes diabéticas tipo II tratadas solo con dieta hipocalórica no requieren de manejo perioperatorio especial.

Los exámenes complementarios deben orientarse a pesquisar el control glicémico de la paciente, previo a la cirugía, y buscar alteraciones en órganos blanco con más frecuencia comprometidos (sistema cardiovascular y renal). Se recomienda el uso de hemoglobina glicosilada (y no glicemia en ayunas), electrocardiograma y creatininemia.

En general, pacientes con diabetes mellitus tipo II que presenten valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) mayor a 8% no deberían someterse a cirugía electiva.

En las pacientes diabéticas tipo II que usan hipoglicemiantes orales (HGO), se recomienda lo siguiente:

• **Suspender:**

- Sulfonilureas (glipizide, tolbutamida, glibenclamida) el día de la cirugía.
- Secretagogos no sulfonilureas (repaglinida, nateglinide, mitiglinide), luego de la última dosis que acompaña la última ingesta preayuno.
- Biguanidas (metformina), 1-2 días antes de cirugía electiva.
- Tiazolidinedionas (pioglitazona, rosiglitazona) varios días previo a la cirugía. Faltan estudios para establecer tiempo preciso de suspensión.

- **No suspender:** análogos GLP-1 (exentide) e inhibidores DPP-IV (sitagliptina). No producen hipoglicemia en estados euglicémicos, por lo que pueden administrarse el mismo día de la cirugía, aun en ayunas.

Se puede usar insulina subcutánea de acción corta si se desarrolla la hiperglicemia por la suspensión de los hipoglicemiantes orales en el período perioperatorio.

Las pacientes diabéticas insulinodependientes deben continuar el tratamiento con insulina en el período preoperatorio inmediato, pero ajustando la dosis y vía de administración según el tipo de cirugía al cual será sometida. Una guía de manejo se puede ver a continuación:

En caso de presentar hemoglucotest (HGT) mayor a  $180 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$  (en adultos mayores de 65 años se puede tolerar hasta  $200 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ): solución glucosada 5% (SG5%), con insulina en el suero, en las dosis correspondientes según esquema. Las unidades de insulina se calculan con 5% de la glicemia de control y dos unidades menos (“hacia abajo”). Por ejemplo, HGT  $200 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ , el 5% es 10, por lo tanto se administrarán

8 unidades. Al SG5% se le debe agregar electrolitos: 2 g NaCl + 1 g de KCl cada 500 ml de solución. Se programa a  $85 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1}$  (a pasar en 6 h) y se controla con HGT y se ajusta según esquema (Tabla 30-10).

**Tabla 30-10. Esquema de dosificación de insulina cristalina en el período perioperatorio**

HGT ( $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ )	Cambios en insulina en SG5%
< 100	No se agregan unidades al suero
101-120	Se disminuye 4 unidades
121-140	Se disminuye 2 unidades
141-180	Se mantiene dosis anterior
180-220	Se aumenta 2 unidades
220-260	Se aumenta 4 unidades
260-300	Se aumenta 6 unidades
> 300	Se aumenta 8 unidades

HGT: hemoglucotest.

## Sistema respiratorio

En el postoperatorio inmediato se producen algunos cambios que alteran la fisiología normal del aparato broncopulmonar, por lo general con sobrecarga del sistema, aumentando el trabajo respiratorio. Lo anterior no debiera representar un problema para las pacientes en buenas condiciones respiratorias preoperatorias.

Las pacientes con patología respiratoria preexistente pueden ver sobre pasada la reserva funcional del aparato respiratorio, por la magnitud de los cambios producidos, con el consiguiente riesgo de falla respiratoria postoperatoria.

En la evaluación preoperatoria es importante identificar los factores de riesgo para el desarrollo de las complicaciones respiratorias postoperatorias, los que se exponen en la Tabla 30-11.

**Tabla 30-11. Factores de riesgo preoperatorios para el desarrollo de complicaciones respiratorias en el postoperatorio**

Edad mayor de 65 años
Cirugía de más de 3 horas de duración
Patología respiratoria previa (aguda o crónica)
Tabaquismo crónico
Obesidad (IMC mayor a 30)
Cirugía supraumbilical o torácica

Respecto al antecedente de enfermedad pulmonar crónica, buenos predictores de morbilidad respiratoria en el postoperatorio son: antecedente de tos, expectoración crónica o signos de obstrucción bronquial al examen físico preoperatorio.

El uso de la espirometría preoperatoria es cuestionado para identificar las pacientes de alto riesgo respiratorio, ya que no supera los hallazgos obtenidos por la anamnesis y examen físico. Se recomienda solicitarla solo en las pacientes con evidencias de enfermedad pulmonar que no han tenido evaluación espirométrica previa o aquellas con evidencias de enfermedad grave, teniendo en cuenta que no existen valores estandarizados que contraindiquen una cirugía.

Las pacientes con asma bronquial tienen una incidencia de broncoespasmo en el perioperatorio cercano a 2%. La incidencia se eleva a 4,5% cuando las pacientes han presentado síntomas respiratorios dentro de los 30 días previos a la cirugía y hasta 50% cuando las pacientes presentan síntomas al momento de la cirugía. El broncoespasmo puede presentarse en pacientes sin antecedentes previos de asma bronquial.

El antecedente de tabaquismo aporta cuatro veces mayor riesgo de complicaciones respiratorias en el período postoperatorio. Se recomienda suspender el tabaco al menos 8 semanas antes de una cirugía electiva para mejorar de modo significativo la función respiratoria y el transporte mucociliar.

La obesidad aporta tres veces mayor riesgo de complicaciones respiratorias, ya que las pacientes obesas poseen de manera basal una capacidad residual funcional disminuida, la cual se exacerba con la cirugía. Además, en el período postoperatorio inmediato presentan una mayor disminución de la capacidad vital, mayor disfunción diafragmática y mayores bajas de la presión arterial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ), favoreciendo la reducción del volumen pulmonar y aparición de atelectasias.

En la cirugía supraumbilical y torácica, existe una disminución de la capacidad de eliminar secreciones bronquiales, la que está determinada por las modificaciones de los volúmenes pulmonares, los cuales tienden a disminuir. Al ser cirugías con importante dolor postquirúrgico para la paciente, se genera dificultad para ventilar de forma adecuada, con el consecuente desarrollo de atelectasias y eventualmente neumonías.

Si en la evaluación preoperatoria se pesquila una evidencia de alteración pulmonar deben optimizarse el tratamiento preoperatorio para disminuir el riesgo de broncoconstricción y atelectasias, tratar infecciones respiratorias intercurrentes, suspender tabaco y optimizar la eliminación de secreciones. Se debe realizar terapia broncodilatadora y kinesioterapia respiratoria desde las 48 horas antes de la cirugía. Estas son medidas efectivas para reducir las complicaciones respiratorias postoperatorias.

La utilidad de los exámenes complementarios, como radiografía o tomografía axial computarizada de tórax, espirometría y gases arteriales, debe ser evaluado para cada caso en particular, siendo nuevamente la evaluación clínica la principal herramienta para identificar a las pacientes de mayor riesgo de complicaciones perioperatorias.

## Náuseas y vómitos postoperatorios

La complicación más frecuente e indeseada del postoperatorio inmediato es la presencia de náuseas y vómitos, con incidencias reportadas entre 10% y 30%. Además, son la causa más habitual de hospitalización no programada en cirugía ambulatoria y han sido reportados como

**Tabla 30-12.** Factores de riesgo para el desarrollo de náuseas y vómitos en el período postoperatorio (IC, 95%: intervalo de confianza, 95%)

Factor	Odds ratio (IC, 95%)
Sexo femenino	2,57 (2,32-2,84)
Tabaquismo*	1,82 (1,68-1,98)
Antecedentes de NVPO en cirugías previas o cinetosis**	2,09 (1,90-2,29)
Edad < 50 años***	1,79 (1,39-2,30)
Uso de gases anestésicos halogenados u óxido nitroso	1,82 (1,56-2,13)
Uso de analgesia postoperatoria con opioides	1,47 (1,31-1,65)
Duración de la anestesia	1,46 h-1 (1,30-1,63)
Tipo de cirugía****	1,24 (1,02-1,52)

\* Tabaquismo: el no fumar es factor de riesgo para NVPO.

\*\* El odds ratio (IC 95%) para cinetosis (mareo por movimiento) aumenta en 1,77 (1,55-2,04). \*\*\* El odds ratio (IC 95%) para edad aumenta en 0,88/década (0,84-0,92). \*\*\*\*Cirugías con reconocido riesgo de NVPO: colecistectomía, cirugía laparoscópica y cirugía ginecológica.

uno de los mayores temores de pacientes que van a ser sometidos a una cirugía.

La evaluación preoperatoria permite identificar los factores de riesgo conocidos y relacionados con la aparición de náuseas y vómitos preoperatorios (Tabla 30-12). A mayor número de factores de riesgo, la paciente tendrá mayor probabilidad de presentar náuseas y vómitos preoperatorios, debiendo elaborarse un plan de prevención de esta complicación y eventualmente, de tratamiento en el postoperatorio. El uso rutinario de profilaxis antiemética ha demostrado disminuir de manera significativa su incidencia, así como también las complicaciones secundarias a las náuseas y vómitos preoperatorios. Para categorizar el riesgo de estas

se asigna un punto por cada factor. Se considera riesgo bajo si tiene hasta 1 factor, riesgo moderado con 2-3 factores y alto riesgo con 4-5 factores. En casos de riesgo bajo, no se realiza profilaxis. Si el riesgo es moderado, se recomienda profilaxis con un fármaco, mientras que si el riesgo es alto, se recomienda doble profilaxis e idealmente no utilizar gases anestésicos para la mantención de la anestesia general, recomendándose la utilización de anestesia total endovenosa, la cual es en base a opioides de ultracorta duración y propofol en infusión continua, fármaco con un importante rol antiemético. Los fármacos más usados como profilaxis de náuseas y vómitos preoperatorios son

la dexametasona y el ondansetrón, utilizándose el primero luego de la inducción anestésica y el segundo, al final de la cirugía.

### Dolor postoperatorio

El período preoperatorio es un buen momento para programar la analgesia postoperatoria. La cirugía ginecológica es muy heterogénea en términos de dolor postquirúrgico, porque los niveles de estímulos son muy variados y la técnica quirúrgica puede hacer una gran diferencia. La cirugía percutánea o superficial es menos dolorosa que la laparoscópica y esta, menos que la abierta, lo que se puede observar en la Tabla 30-13.

**Tabla 30-13.** Descripción de los procedimientos quirúrgicos ginecológicos más frecuentes, ordenados de más a menos dolorosos en el postoperatorio

Cirugía	EVA (valor [rango])	Morfina (mg) (media [ $\pm$ DS])	Ranking*
HT subtotal abierta	7,5 (6-8)	30 ( $\pm$ 44)	1
Miometomía abierta	7,5 (6-8)	24 ( $\pm$ 29)	2
Ooforectomía abierta	6,0 (5-8)	19 ( $\pm$ 24)	12
Cesárea	6,0 (4,5-8)	27 ( $\pm$ 23)	16
HT vaginal	5,0 (3-7)	24 ( $\pm$ 17)	83
Ooforectomía lap.	5,0 (3,5-7)	2 ( $\pm$ 9)	74
Miometomía lap.	5,0 (3-7)	3 ( $\pm$ 8)	96
Cirugía de trompas de Falopio lap.	4,5 (3-6)	0	111
HT subtotal lap.	4,0 (3-6)	5 ( $\pm$ 9)	121
Reconstrucción de piso pélvico	4,0 (1-4,5)	13 ( $\pm$ 21)	140
Cirugía de vulva	3,0 (2-5)	2 ( $\pm$ 8)	148
Suspensión de cuello vesical	3,0 (1-5)	3 ( $\pm$ 10)	162
Conización de cuello uterino	2,0 (1-4)	0 ( $\pm$ 2)	173

EVA: escala visual análoga de cirugías realizadas solo con anestesia general. HT: histerectomía. Lap.: laparoscópica.

\* Ranking: ordenamiento con respecto a un universo de las 179 cirugías más frecuentes que se hacen con anestesia general. Modificado de: Gerbershagen et al.

## Comentario sobre género y dolor

Múltiples estudios recientes en población anglosajona sobre género y percepción de dolor han notado que la mayoría de las condiciones dolorosas parecen ser mayores en mujeres que en hombres. De hecho, el dolor de órganos viscerales sexoespecíficos puede ser el resultado de la naturaleza más compleja de la región pélvica femenina y a un mayor número de condiciones fisiopatológicas asociadas de modo directo o indirecto a las funciones reproductivas femeninas. Desde el punto de vista anatómico, existen receptores de hormonas esteroidales gonadales ubicadas en forma ubicua en las áreas del sistema nervioso central involucradas en la percepción e inhibición del dolor, tales como el área gris periaqueductal, bulbo raquídeo y el asta posterior de la médula espinal. Gran parte del esfuerzo investigativo se ha concentrado en la sensibilidad somática, aunque el conocimiento sobre las diferencias sexuales y hormonales ha aumentado en el campo del dolor de órganos internos.

Cuando se analizan las diferencias sexuales en términos de respuesta a los tratamientos analgésicos, las mujeres normales y aquellas con dolor crónico responden mejor a la analgesia por opioides (agonistas mu y kappa) y analgesia colinérgica, principalmente por el componente nicotínico a nivel espinal. En cambio, los hombres responden mejor a los antiinflamatorios no esteroidiales.

## Lecturas recomendadas

- Akhtar S, Barash PG, Inzucchi SE. Scientific principles and clinical implications of perioperative glucose regulation and control. *Anesth Analg*. 2010; 110 (2): 478-497.
- Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371 (9627): 1839-1847.

- Dhatariya K, Levy N, Kilvert A, Watson B, Cousins D, Flanagan D et al. Joint British Diabetes. NHS Diabetes guideline for the perioperative management of the adult patient with diabetes. *Diabet Med*. 2012; 29 (4): 420-433.
- Egbert LD, Battit G, Turndorf H, Beecher HK. The value of the preoperative visit by an anesthetist. A study of doctor-patient rapport. *JAMA*. 1963; 185 (7): 553-555.
- Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain*. 2009; 10(5): 447-485.
- Fischer SP, Bader AM, Sweitzer B. Preoperative Evaluation. Miller's Anesthesia. R. D. Miller and L. I. Eriksson, Churchill Livingstone. 2010; 1001-1066.
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Circulation. 2009; 120 (21): e169-e276.
- Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA et al. Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesia and analgesia*. 2014; 118 (1): 85-113.
- Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013; 118 (4): 934-944.
- LeResche L. Epidemiologic perspectives on sex differences in pain. *Progress in pain research and management*. Seattle: IASP Press; 2000, 233-250 (v. 17. R. B. Fillingim).
- Liu L, Dzankic S, Leung JM. Preoperative electrocardiogram abnormalities do not predict postoperative cardiac complications in geriatric surgical patients. *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50 (7): 1186-1191.
- Miaskowski C, Gear RW, Levine JD. Sex-Related Differences in Analgesic Response. *Sex, gender, and pain. Progress in pain research and management*. Seattle: IASP Press; 2000, 209-230 (v. 17. R. B. Fillingim).

## Capítulo 31

# APOYO NUTRICIONAL EN LOS CUIDADOS PERIOPERATORIOS Y COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA GINECOLÓGICA

JULIETA KLAASSEN L. Y BRUNO GRASSI C.

El apoyo nutricional es parte del manejo multidisciplinario de todo paciente hospitalizado, lo que incluye a los pacientes quirúrgicos. La evaluación y manejo en el pre y postoperatorio es fundamental, en especial en aquellos pacientes que presentan compromiso nutricional previo y en aquellos que evolucionan con complicaciones. Si bien no existen recomendaciones específicas para las pacientes de cirugía ginecológica, sí se dispone de abundante información sobre el rol de la nutrición en pacientes tanto quirúrgicos como oncológicos, en las cuales centraremos esta revisión.

Múltiples series clínicas muestran que la desnutrición es un problema frecuente en pacientes hospitalizados. Al ingreso a un hospital hasta 50% de los pacientes tiene un compromiso nutricional y de los bien nutridos, 38% comprometerá su nutrición durante la hospitalización. Los estudios enfocados en específico en pacientes quirúrgicos en la década de los noventa muestran que esta tendencia se mantiene con 39% de los pacientes sometidos a cirugía abdominal u ortopédica que presentan algún signo de compromiso nutricional.

Este hallazgo no es inocuo, tanto en pacientes médicos como quirúrgicos. A lo largo de la historia, se ha correlacionado en forma consistente con la morbimortalidad hospitalaria y prolongación de estadías, y por lo tanto con mayores costos para los pacientes y sistemas de salud. Ya en 1936, un estudio mostró que los pacientes malnutridos

sometidos a cirugía por úlcera tenían una mortalidad de 33%, en comparación a 3,5% de los pacientes con un estado nutricional adecuado. Las pacientes con un deterioro nutricional severo son susceptibles a infecciones, dehiscencia de herida operatoria y fistulas de las anastomosis.

El compromiso nutricional es multifactorial. Aunque el factor principal es la enfermedad de base que motiva la hospitalización, también influyen algunas terapias, en particular en pacientes oncológicos (radioquimioterapia, fármacos), estrés, alteraciones del ánimo y la edad. Se produce un desbalance entre la ingesta y los requerimientos de energía, proteínas y otros nutrientes que implica una alteración del metabolismo, pérdida de la masa corporal (masa magra) y deterioro de la función. La pérdida de masa magra (masa libre de grasa) se asocia con mayor mortalidad por más complicaciones infecciosas y no infecciosas (dehiscencia herida operatoria, fistulas de anastomosis), mayor toxicidad a terapias en patologías neoplásicas, aumentando la estadía hospitalaria y los costos.

## EVALUACIÓN NUTRICIONAL PREOPERATORIA

La magnitud de las consecuencias señaladas en la desnutrición pone de manifiesto la necesidad de pesquisar de manera oportuna a estos pacientes, para realizar intervenciones adecuadas

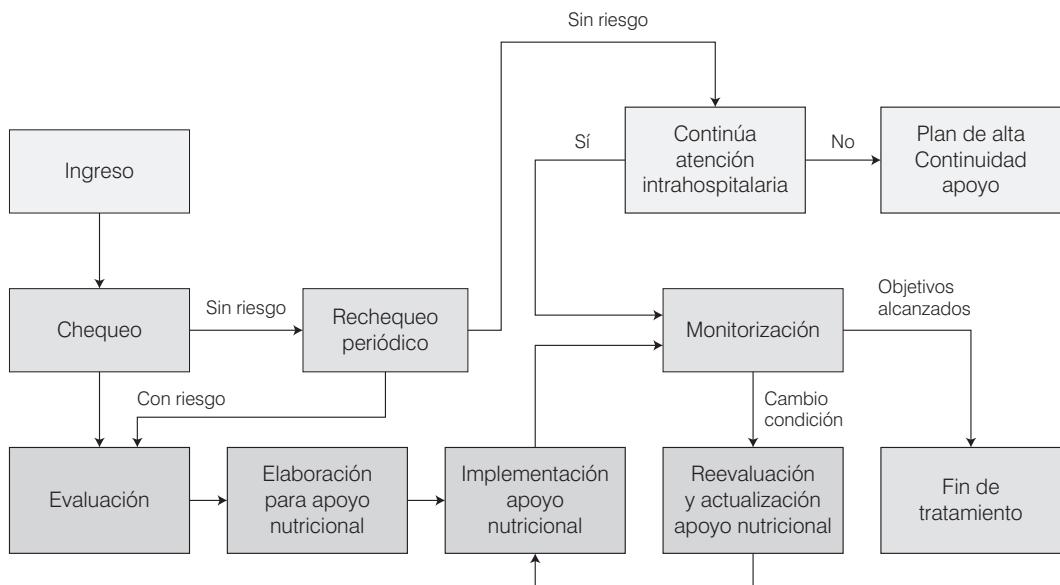
que permitan mejorar el estado nutricional e idealmente reducir la morbitletalidad quirúrgica y hospitalaria en general. Sin embargo, esta evaluación es compleja porque no se dispone en la actualidad de un examen específico o *gold standard* que permita discriminar rápida y de forma eficaz qué pacientes se encuentran en riesgo de desnutrición o bien desnutridos. Dado lo anterior, esta discriminación debe realizarse mediante el uso apropiado y criterioso de la historia clínica acuciosa y un examen físico dirigido, sumado a exámenes de laboratorio pertinentes que determinarán el riesgo de las complicaciones asociadas a la desnutrición (Figura 31-1).

Desde el punto de vista anamnéstico, podemos considerar como “pilares” de una evaluación nutricional los cambios en el peso corporal, las variaciones en la ingesta y limitaciones para esta, las repercusiones en la capacidad funcional del individuo, y el impacto potencial que pueden ejercer las patologías del paciente (agudas y crónicas) sobre el estado nutricional.

Disponemos de algunas herramientas sencillas y de bajo costo que permiten predecir el estado nutricional del paciente y correlacionarlo con las complicaciones hospitalarias. Como variable única de evaluación, la pérdida de peso no intencional tiene fuerte correlación con el estado nutricional de un paciente, estimándose en grandes estudios recientes que una disminución de peso mayor a 5% en los 6 meses previos es un predictor adecuado de riesgo nutricional. Además, los datos específicos en pacientes quirúrgicos han logrado correlacionar una pérdida de peso mayor a 10% con complicaciones postoperatorias.

Otras herramientas anamnísticas que permiten aproximarse al estado nutricional incluyen múltiples variables en modelos predictivos graduados con puntaje. De estas herramientas, la más clásica es la evaluación global subjetiva (EGS), la cual incluye historia del peso, ingesta, síntomas digestivos, capacidad funcional e impacto esperado por enfermedad actual, y tiene la ventaja de ser una herramienta barata, sin

**Figura 31-1. Algoritmo para soporte nutricional (adaptado de estándares para soporte nutricional especializado: pacientes adultos hospitalizados)**



necesidad de entrenamiento mayor, aplicable por todo el personal de salud, aunque su valor predictivo de malos resultados quirúrgicos es discutible. En pacientes oncológicos, por otro lado, si se dispone de información que muestra que la determinación del estado nutricional mediante la evaluación global subjetiva se correlaciona en forma significativa con estadía hospitalaria, en especial en pacientes sometidos a cirugía por cáncer.

Otra herramienta con mayor validación algo más compleja es la encuesta NRS-2002. Este método se estructura en dos partes:

1. tamizaje inicial, que considera IMC < 20 kg/m<sup>2</sup>, cambios en el peso en los últimos tres meses o cambios en la ingesta alimentaria durante las últimas semanas y severidad de la patología; y
2. la evaluación de la magnitud del cambio.

Frente a una respuesta afirmativa a cualquiera de las preguntas del tamizaje inicial se cuantifica la magnitud del cambio en peso o ingesta y aumento de los requerimientos energéticos determinado por la patología de base, asignando un puntaje que va de 0 a 3.

La edad es un punto que es considerado en esta evaluación, por lo que en todo paciente mayor de 70 años debe agregar un punto extra al score final. Si el paciente obtiene en la evaluación completa  $\geq 3$  puntos, se recomienda indicar algún tipo de soporte nutricional y reevaluar a los 8 días. Si el puntaje es < 3 puntos, se reevaluará al menos cada 8 días durante su hospitalización. Esta encuesta ha demostrado predecir de manera adecuada el compromiso nutricional de un paciente y su correlato con los resultados hospitalarios. En específico, en pacientes quirúrgicos, tanto oncológicos como generales, se ha correlacionado con aumento en 2 o 3 veces en la tasa global de complicaciones, más de 3 veces la tasa de complicaciones severas y duplicación de la estadía hospitalaria. Al aplicar esta encuesta en nuestro hospital clínico en 776 pacientes, encontramos al ingreso 26% de

riesgo nutricional y en estos pacientes la estadía fue significativamente mayor que en los sin riesgo ( $9,69 \pm 7,87$  días versus  $7,29 \pm 9,17$  días ( $p < 0,005$ ). De los pacientes clasificados con riesgo nutricional, el 74,2% de la muestra presentaron complicaciones no infecciosas durante su estadía, mientras que aquellos individuos sin riesgo, este tipo de complicaciones alcanzó al 50,3% ( $p < 0,001$ ), estimándose un riesgo relativo (RR) de 1,39 (1,18-1,64)  $p < 0,001$  para el grupo con riesgo nutricional.

En el examen físico deben buscarse los signos del déficit nutricional. A nivel del músculo temporal y fosa supraclavicular se reconoce de forma fácil el compromiso muscular. La disminución del panículo adiposo es otro signo evidente. La inspección cuidadosa del pelo, piel, ojos y boca pueden también mostrar estigmas de deficiencias de vitaminas y minerales. La evaluación del tejido muscular y su función proporciona información acerca de las reservas proteicas y el estado nutricional global. La estimación de la masa muscular y masa grasa se obtiene por antropometría, en especial circunferencia del brazo y pliegue tricipital, y la evaluación de la función muscular se puede realizar en pacientes conscientes y cooperadores mediante la dinamometría (instrumento de medición de la presión muscular del antebrazo). Asimismo, debe examinarse la función cardiovascular, respiratoria y gastrointestinal no solo porque pueden estar comprometidas por la desnutrición, sino porque sus alteraciones igual pueden afectar la tolerancia del paciente al soporte nutricional.

De la evaluación de laboratorio de paciente, la oferta de técnicas es más limitada, su interpretación en ocasiones es difícil y su capacidad predictiva subóptima. De todas maneras, la información que aportan es de altísima utilidad, ya que existe una fuerte correlación entre las alteraciones del estado proteico visceral y las complicaciones postoperatorias. El analito más usado es la albúmina, cuyos niveles deben ser interpretados con cautela en una evaluación preoperatoria: los niveles bajos de albúmina

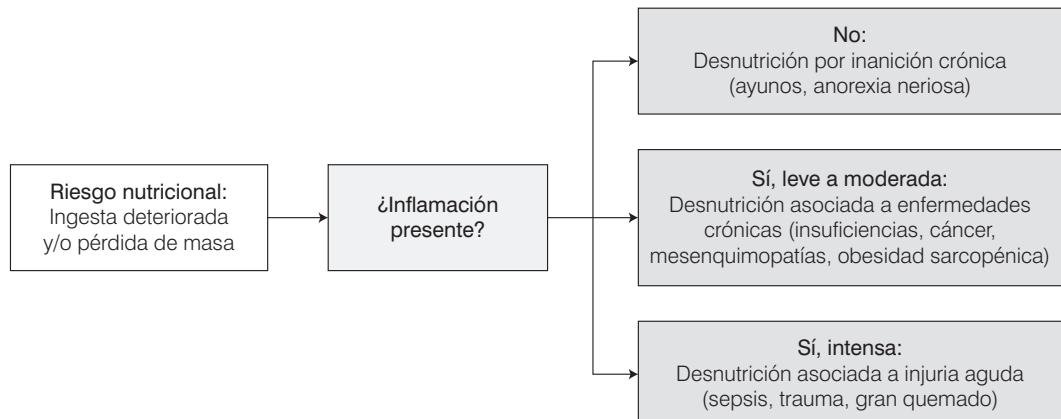
pueden reflejar redistribución en contexto de inflamación aguda, enfermedad hepática o renal, más que el estado nutricional. Además, la desnutrición calórica y proteica, con severa restricción de ingesta (como suele verse en pacientes con enfermedades neoplásicas), disminuye la síntesis de albúmina, pero a su vez se reduce su degradación, lo que puede ayudar a mantener sus niveles. De todas formas, es un hecho muy validado que los niveles bajos de albúmina son señales de la severidad de la enfermedad del paciente, y se correlacionan con complicaciones y mortalidad postoperatoria en gran cirugía. Algunos datos recientes, específicos en pacientes quirúrgicos y oncológicos, muestran que los niveles bajos de albúmina (bajo 3,0 mg/dl en la mayoría de los trabajos analizados) se asocian en forma significativa con un claro aumento en las complicaciones (infecciones nosocomiales, úlceras por decúbito, delirio), mayor mortalidad y mayor tiempo de estadía hospitalaria.

Existen otras proteínas constitutivas de transporte con vidas medias más cortas y de cinética un poco más cercana al estado nutricional actual del paciente, como la transferrina (vida media de 8 días) o prealbúmina (vida media de 2-3 días). Esta última, dada su vida media más corta, permite evaluar en forma más dinámica el estado

nutricional de los pacientes y su recuperación, y es en general la técnica de seguimiento más usada en la evaluación periódica de los pacientes en soporte nutricional. Sin embargo, los factores similares a aquellos que limitan la interpretación de la albúmina afectan a estas proteínas: condiciones con inflamación (sepsis, peritonitis) aumentan IL-6, que estimula las proteínas de fase aguda, incrementando la proteína-C reactiva y glicoproteína ácida-1 (AAG) y disminuyen la producción de proteínas constitutivas. Por lo anterior, la evaluación inicial del componente proteico visceral y de su seguimiento siempre debe incluir a la proteína -C reactiva junto a albúmina y prealbúmina. Es así como unos bajos niveles de proteínas constitutivas con baja proteína -C reactiva nos indican una desnutrición previa. En cambio, altos niveles de proteína -C reactiva, con disminución de proteínas constitutivas, pueden reflejar inflamación, desnutrición o ambas. Combinaciones de estos parámetros se emplean en modelos predictivos de riesgo, como el índice nutricional pronóstico (Figura 31-2).

Otros parámetros de laboratorio utilizados son las pérdidas nitrogenadas en orina, a las cuales nos referiremos en la sección de soporte postoperatorio y cálculo de requerimientos, y los marcadores de inmunidad celular, que suele evaluarse con

**Figura 31-2. Índice nutricional pronóstico**



el recuento de linfocitos totales o mediante la prueba de hipersensibilidad cutánea retardada a varios antígenos (*Candida albicans*, tuberculina con control de glicerina) considerándose como patológicos un recuento de linfocitos es inferior a 1.000/mm<sup>3</sup> o cuando la induración de la piel es menor a 5 mm a las 48 horas.

Como no existe una medición o evaluación única que caracterice de manera adecuada el estado nutricional en forma de *gold standard*, en la actualidad el diagnóstico del estado nutricional se conforma en base a los parámetros anamésticos, del examen y de laboratorio mencionados, en conjunto con el impacto de la inflamación secundaria en la patología de base y el uso del juicio clínico al evaluar al paciente. Cabe señalar que todos los pacientes sometidos a cirugía, tanto oncológica como abdominal, deben recibir algún tipo de soporte nutricional en el postoperatorio, al cual nos referiremos en la siguiente sección. Sin embargo, es importante tener en cuenta, que en el momento de inicio de este soporte nutricional puede ser previo a la cirugía en aquellos pacientes con desnutrición severa o aquellos con niveles de albuminemia muy baja, por el esperable deterioro en los resultados quirúrgicos y generales de estos pacientes, incluso siendo razonable posponer el momento quirúrgico hasta lograr una mejoría en el estado nutricional.

## SOPORTE NUTRICIONAL EN EL POSTOPERATORIO

Tal como se señaló de modo previo, aquellos pacientes con un estado nutricional normal en el preoperatorio pueden permanecer en régimen cero, solo con aportes de fluidos endovenosos hasta por 5 días aproximados después de la cirugía, con buena evolución clínica posterior y sin ser sometidos a aumento en su riesgo peri-quirúrgico. Sin embargo, aquellos pacientes con riesgo nutricional previo o en las cuales se prevé un postoperatorio tórpido deberían iniciar un soporte nutricional en cuanto la hemodinamia y el estado de perfusión del paciente lo permitan.

## Nutrición enteral

La vía de elección para el soporte nutricional en todo paciente, siempre y cuando las condiciones lo permitan, es la vía digestiva. En primera instancia, todo paciente que pueda alimentarse por boca y mantener el mecanismo fisiológico de masticación, deglución y digestión debe hacerlo. En caso que la deglución se encuentre dificultada (por ejemplo, por intubación orotraqueal traumática o prolongada, eventos neurológicos con déficit asociado) o que el paciente no logre cumplir más del 60-70% de sus metas calóricas establecidas, la nutrición enteral (NE) constituye el siguiente escalón en las medidas de soporte nutricional a ocupar y consiste en la administración de fórmulas definidas de manera química al tubo digestivo por sondas de alimentación. Esta técnica permite mantener mejor integridad en la mucosa intestinal, mejorar la inmunidad local y sistémica, y favorecer el control glicémico de los pacientes, el cual será comentado en la siguiente sección. Este importante efecto en la inmunidad se debe a múltiples factores: la alta tasa de recambio del epitelio intestinal, el moco secretado por las células caliciformes y la gran cantidad de tejido linfoide, todos los cuales en conjunto forman una barrera inmune contra los virus y bacterias. Además, el 80% de las inmunoglobulinas sintetizadas en el organismo, en especial IgA, son secretadas por el tracto gastrointestinal. La flora intestinal también tiene importantes funciones en la inmunidad y en el control metabólico, y mediante ciertos nutrientes específicos se puede promover el mejor desarrollo y funcionamiento de esto, permitiendo mejorar las condiciones de nuestros pacientes.

La nutrición enteral ha demostrado estimular el crecimiento y la función intestinal, tanto de forma directa, pues proporciona sustratos para la oxidación de los enterocitos, como indirecta, al promover la secreción de la hormona a través del efecto trófico intestinal, lo que reduciría la translocación bacteriana y los problemas asociados con ella. El objetivo es prevenir el deterioro del epitelio digestivo causado por el estrés y el ayuno. Entre el 10% y 25% del requerimiento

total dado por vía enteral parece ser suficiente para mantener la barrera de la mucosa.

El efecto metabólico de la nutrición por vía enteral se debe a la liberación de enterohormonas a nivel intestinal, en particular las incretinas, que tienen múltiples efectos a distancia que intervienen en el control glicémico y además en el control de la respuesta inflamatoria sistémica.

### Nutrición parenteral total

Cuando existe una imposibilidad de usar el tubo digestivo por situaciones específicas como ileo obstructivo o paralítico, hemorragia digestiva masiva, o fistulas de alto débito en el tracto digestivo, la nutrición enteral se encuentra contraindicada. En estas situaciones, o bien si existe un severo compromiso nutricional en el preoperatorio, se plantea el uso de la nutrición parenteral total (NPT). Esta técnica consiste en la administración de todos los nutrientes de modo directo al torrente sanguíneo cuando la vía digestiva no puede ser utilizada o es insuficiente. Por lo habitual se inicia a los 5-7 días de imposibilidad de usar la vía digestiva, o antes si el estado nutricional del paciente lo amerita. Por otro parte, es importante señalar que su uso por períodos menores a 7 días no aporta beneficios y en cambio, puede inducir mayor riesgo a los pacientes.

### Aportes en NPTC

**Calorías.** La meta calórica inicial debe ser 80% de los requerimientos del paciente. El aporte calórico se puede iniciar con 20 cal/kg, alcanzando de manera progresiva un máximo de 30 cal/kg. En el paciente obeso, el aporte calórico no debe exceder el 60% de sus requerimientos energéticos o 11-14 cal/kilo peso actual o 22 cal/kilo peso ideal.

**Glucosa.** El aporte de glucosa debe ser entre 3-4 mg/kg/min y nunca sobrepasar los 5 mg/kg/min, para prevenir hiperglicemia y mayor producción de CO<sub>2</sub>. Se debe instaurar un protocolo de control de glicemias para lograr un rango entre 110 y 150 mg/dl.

**Proteínas.** Sus requerimientos dependen del nivel de estrés al cual esté sometido el paciente. Los pacientes críticos requieren entre 1,2 a 2 g por kilo al día, los que se ajustarán según las pérdidas evaluadas por el nitrógeno ureico urinario (NUU) o nitrógeno urinario total (NTU) medido.

A la medición de la excreción de nitrógeno urinario se le agregarán 4 g de N o 2 g de N por las pérdidas digestivas y de tegumentos con el NUU o NUT, de forma respectiva.

En el paciente obeso (IMC: 30-39,9), se aportará al menos 2 gramos por kilo de peso ideal y en el obeso mórbido (IMC > 40) más de 2,5 g/kilo de peso ideal. Las concentraciones disponibles están entre el 5% y 15%, y contienen aminoácidos esenciales y no esenciales en proporciones adecuadas.

**Lípidos.** Su rol principal en la nutrición parenteral total es el aporte calórico y de ácidos grasos esenciales. En la actualidad existen evidencias que algunos ácidos grasos pueden modificar la respuesta inflamatoria e inmune.

Así, las emulsiones lipídicas en base exclusiva de aceite de soya ( $\omega$ -6), están contraindicadas en el paciente crítico durante la primera semana y se recomienda utilizar emulsiones que contengan triglicéridos de cadena larga, cadena media con aceite de pescado y oliva en proporción adecuada para una óptima utilización de sus ventajas o cualidades. Su aporte calórico es de 1,1 cal/ml en concentraciones al 10% y de 2,1 cal/ml en concentraciones al 20%. La dosis máxima recomendada es de 1,5 g/kg/día en mezclas 3 en 1, en infusión continua en 24 horas.

**Glutamina.** Es un aminoácido precursor de la síntesis de nucleótidos y un importante sustrato energético para las células de recambio rápido, tal como el epitelio intestinal. Debe suplementarse la NPTC con dipéptidos que contengan glutamina en dosis de 0,3-0,6 g/kilo y por un tiempo no inferior a 7 días, siempre y cuando no reciban nutrientes por vía enteral aun en dosis tróficas.

## Vitaminas y minerales

De forma diaria se deben adicionar a la mezcla de nutrición parenteral total las vitaminas (hidro y liposolubles), minerales (calcio, fósforo y magnesio) y oligoelementos. La suplementación con zinc, cobre y en especial selenio, disminuiría las complicaciones infecciosas y la mortalidad. Todo paciente con nutrición parenteral total debe recibir todos los días multivitamínicos, minerales y elementos trazas.

## Administración

En la mayoría se realiza a través de un catéter venoso central instalado en una vena de alto flujo y muy excepcionalmente por venas periféricas, situación en la cual la osmolaridad no debe superar los 700 mOsm (Tabla 31-1). Requieren ser administradas por lumen exclusivo del catéter con bomba de infusión continua entre 12 y 24 horas desde el inicio de la administración.

## Monitorización

Teniendo en cuenta que la administración de nutrientes de manera directa al torrente sanguíneo no constituye una vía fisiológica, la nutrición parenteral no está exenta de complicaciones. Es por esto que en todo paciente deben monitorizarse los siguientes elementos:

- Diariamente se verá el balance hídrico, para ajustar el soporte y prevenir la hipervolemia o la deshidratación, con las consecuentes alteraciones en el medio interno.
- Se controlará inicialmente glicemia capilar cada 6-8 horas, hasta estabilizar los aportes de glucosa y glicemia, momento en el cual puede disminuirse la frecuencia de las mediciones.
- La monitorización del aporte de lípidos se realiza con los niveles séricos de triglicéridos, si no se tienen niveles basales deben medirse a las dos horas de iniciada la infusión. Está contraindicado el uso de lípidos sin niveles basales de triglicéridos en pacientes con pancreatitis aguda o diabéticos. Además, se contraindica iniciar nutrición parenteral

**Tabla 31-1. Protocolo de insulina cristalina (IC) cada 6 horas (Hospital UC)**

1. Paciente DM2 hiperglucemia > 180: iniciar IC
2. Ingesta oral 50 g CHO + IC sc cada 6 h Ayuno: S. glucosada 5% 500 ml + IC (en la SG) cada 6 h
3. Dosis inicial: 5% de la glicemia
4. Ajuste dosis de IC cada 6 h según HGT: < 70: suspender por 6 h 70-90: ↓ 4U 71-120: ↓ 2U 121-150: mantener 151-200: ↑ 2U 201-300: ↑ 4U > 300: ↑ 6U

Las dosis de ajuste pueden individualizarse si el paciente es muy sensible o resistente a la insulina.

Las dosis de ajustes son **variables** y no fijas para un determinado HGT.

En casos muy inestables iniciar Protocolo BIC.

total con lípidos si los triglicéridos séricos son superiores a 300 mg/dl, y debe suspenderse su administración si los triglicéridos son mayores a 400 mg/dl, y reevaluar en 48 horas.

- La tolerancia al aporte proteico se monitoriza con el nitrógeno plasmático (BUN), que se interpretará en conjunto con la función renal del paciente y la evolución de esta, o en su defecto en conjunto con la efectividad del soporte dialítico al que se encuentre sometido el paciente.
- El aporte de electrolitos y minerales (calcio, fósforo, magnesio) se controlará de modo diario.

## Complicaciones de la nutrición parenteral total

Una nutrición parenteral bien indicada, bien utilizada y monitoreada de forma adecuada, es una técnica muy segura de soporte en pacientes sometidos a cualquier tipo de cirugía. Sin embargo, deben tenerse en cuenta cuáles son

las complicaciones que podrían presentarse si se falla en alguno de los procesos señalados. La siguiente tabla detalla las complicaciones más habituales asociadas al uso de nutrición parenteral total y las medidas que permiten prevenir su presentación (Tabla 31-2).

**Tabla 31-2.** Complicaciones comunes de la nutrición parenteral total

Complicaciones	Prevención
Hiperglicemia	5-7 g/kg glucosa y monitoreo estricto
Hipoglicemia	Retiro gradual de NPT
Síndrome realimentación	Aporte calórico progresivo, control P, K y Mg
Hipertrigliceridemia	Triglicéridos basales y postinfusión
Hipercapnia	Apote glucosa limitado
Infección de catéter	Normas para manipulación de catéteres

### Efectividad del soporte nutricional

Una vez seleccionada e instalada una técnica de soporte nutricional es necesario corroborar su efectividad mediante algunas variables clínicas y de laboratorio.

Desde el punto de vista clínico, el seguimiento del peso corporal, de las mediciones de parénquima graso y magro, y mediciones funcionales musculares como la dinamometría (realizada por personal entrenado), pueden informar respecto a la evolución nutricional de un determinado paciente.

Para ver las variables bioquímicas, una o dos veces por semana se determina el nitrógeno ureico urinario o nitrógeno total para evaluar el balance nitrogenado y asegurar así un adecuado aporte proteico para el paciente en su condición actual. Los valores de prealbúmina crecientes

(aumento de 50% del valor basal) sugieren un adecuado soporte nutricional. La albúmina, aunque de valor solo pronóstico, también se mide de manera semanal.

### Retiro de la nutrición parenteral

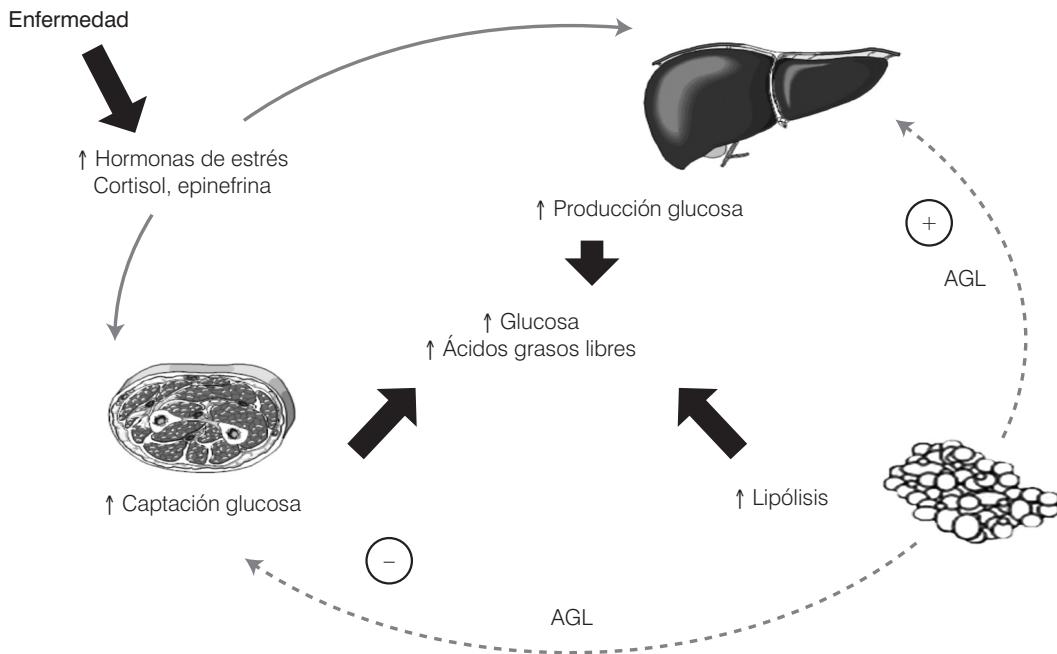
Es importante destacar que el equipo de soporte nutricional debe ser proactivo en la reevaluación periódica del paciente sometido a nutrición parenteral total, dado los múltiples beneficios señalados del uso del tubo digestivo. Como punto de corte, se sugiere que la nutrición parenteral total se suspenderá al alcanzar por vía digestiva el aporte de al menos 60% de los requerimientos estimados para el paciente.

## CONTROL DE LA GLICEMIA EN PERIOPERATORIO DE CIRUGÍA GINECOLÓGICA

En la siguiente sección se describirá de modo breve el impacto de la inflamación y estrés quirúrgico sobre el metabolismo de la glucosa, las consecuencias de las alteraciones metabólicas y en líneas muy generales los objetivos de control.

La infección, el trauma o la cirugía inducen una respuesta endocrina y metabólica caracterizada por un aumento en la producción de hormonas catabólicas (catecolaminas, glucocorticoides y glucagón) y de mediadores humorales (interleukina 1 y TNF- $\alpha$ ). Estas hormonas pueden inhibir la secreción de la insulina (noradrenalina), aumentar la producción hepática de la glucosa (por glicogenólisis y neoglucogenia) y son antagonistas de la acción periférica y hepática de la insulina (resistencia insulínica), por lo que el paciente tiende a la hiperglicemia y en casos graves, a la cetoacidosis.

Por ello, un estrés grave puede desencadenar una diabetes mellitus en un individuo con predisposición y tiende a descompensar a un diabético previo. Las descompensaciones graves pueden incluso provocar una cetoacidosis o un síndrome hiperosmolar no cetoacidótico (Figura 31-3).

**Figura 31-3.** Esquema de eventos asociados al estrés en pacientes diabéticos

### Mecanismos de hiperglicemia en paciente crítico

La administración de insulina puede prevenir varios de los efectos adversos asociados a la hiperglicemia, relacionados con probabilidad con los efectos antiinflamatorios de la hormona, por lo cual es el tratamiento de elección de la hiperglicemia intrahospitalaria.

Existen diversos factores por los cuales los hipoglicemiantes orales no son un tratamiento de elección en el ambiente hospitalario.

La insulina suprime factores proinflamatorios como el factor nuclear kappa B (NF $\kappa$ B) y el gen de respuesta temprana de crecimiento (EGR-1). Su administración se asocia a la disminución de los compuestos modulados por estos factores, como inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1), proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1)

y metaloproteínas de matriz 1 y 2 (MMP-1 y MMP-2). Además, suprime la generación de especies reactivas de oxígeno, induce la vasodilatación, inhibe la lipólisis, reduce los ácidos grasos libres, inhibe la agregación plaquetaria y disminuye la respuesta inflamatoria (Tabla 31-3).

**Tabla 31-3.** Objetivos del tratamiento en el paciente diabético hospitalizado

Evitar la hipoglicemia
Impedir la hiperglicemia severa, deshidratación y alteración de los electrolitos
Asegurar una nutrición adecuada
Evaluar la necesidad de educación del paciente y corregir las deficiencias

**Hipoglícemia.** Aunque las hipoglícemias cortas y leves no producen secuelas, los pacientes hospitalizados son vulnerables a las hipoglícemias prolongadas y severas, por menor capacidad de respuesta a los signos y síntomas iniciales de esta. Con niveles menores de 70 mg/dl de glicemia, las hormonas de contrarregulación pueden inducir arritmias y complicaciones cardíacas, en particular en pacientes mayores y con enfermedad coronaria previa. Si la glicemia es menor aún, pueden presentar trastornos cognitivos con riesgo de caídas y aspiración.

En las pacientes en tratamiento previo con hipoglícemiantes del grupo de sulfonilureas o insulinoterapia, las causas de hipoglícemia incluyen: suspensión o disminución de la ingesta oral, uso de esquemas dinámicos de insulina sin considerar las situaciones intrahospitalarias, objetivos de control glicémico excesivamente estrictos en el intraoperatorio y en pacientes críticos.

**Hiperglícemia.** La función inmune y la de los neutrófilos se alternan con hiperglícemias significativas, y sabemos que los pacientes portadores de diabetes tienen mayor riesgo de infecciones, aunque no es tan claro que esto sea un factor de riesgo independiente de la infección.

Además del riesgo de infecciones, la hiperglícemia debe evitarse por las alteraciones de volumen y de electrolitos que pueden inducir la diuresis osmótica. Asimismo, esta produce pérdidas de calorías y proteínas.

## OBJETIVO DE CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES DIABÉTICOS NO CRÍTICOS

Se considera que son objetivos seguros en este grupo de pacientes, glicemia en ayunas de 140 y hasta 180 mg/dl en cualquier hora de la medición. Estos objetivos podrán modificarse de acuerdo al control metabólico previo y patologías asociadas de la paciente.

**Manejo perioperatorio:** por la mayor incidencia de enfermedad cardiovascular y complicaciones microvasculares, las pacientes diabéticas requieren con una mayor frecuencia de intervenciones quirúrgicas. Así, 50% de ellas necesitará cirugía a lo largo de su vida y 20% de pacientes quirúrgicas son portadores de diabetes.

La cirugía y la anestesia general inducen una respuesta neuroendocrina liberando hormonas de contrarregulación y citocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- $\alpha$ ), con mayor resistencia a la insulina, disminución de la utilización periférica de la glucosa, alteración de la secreción de insulina, mayor lipólisis, catabolismo proteico con mayor hiperglícemia y de modo eventual cetoacidosis. Además, poseen mayor riesgo de infección y morbilidad cardiovascular en el postoperatorio.

En las pacientes con diabetes mellitus conocida que requieren un procedimiento quirúrgico debe realizarse una evaluación acuciosa, incluyendo los siguientes aspectos:

- Tipo de diabetes, ya que los portadores de diabetes tipo 1, siempre tienen un mayor riesgo de cetoacidosis.
- Presencia de complicaciones crónicas, tal como nefro o retinopatía y enfermedad vascular periférica.
- Control metabólico previo con niveles de hemoglobina glicosilada, niveles de glicemia y frecuencia de monitoreo de glicemia capilar.
- Evaluar la presencia de hipoglícemia y sus características clínicas.
- Tratamiento presente de la diabetes, incluyendo el tipo, dosis y horario de insulinoterapia.
- Otras terapias farmacológicas.
- Se debe considerar además el tipo de cirugía, los requerimientos de ayuno, la fecha y el tiempo estimado del procedimiento quirúrgico.
- Por último, debe estudiarse el tipo de anestesia; por ejemplo, la anestesia epidural induce mínimos cambios en el control de la glicemia.

**Cirugía de urgencia.** En esta situación clínica el paciente debe operarse aun con hiperglicemia. Si existe cetoacidosis, se trata con esquema habitual entre 6 y 8 horas de insulinoterapia o bomba de infusión continua de insulina, y controlarse antes de ir a cirugía.

**Cirugía electiva.** En este caso, se debería exigir un control metabólico adecuado de la diabetes mellitus, con niveles de hemoglobina inferiores a 8%. La evaluación preoperatoria debe incluir examen cardiovascular (pulsos carotídeos y periféricos, electrocardiograma de reposo y de esfuerzo, radiografía de tórax), neurológica y de función renal: *clearance* de creatinina, sedimento urinario y urocultivo, si se considera necesario. Además, debe tener evaluación de electrolitos y pruebas de coagulación. Se considerarán como glicemias adecuadas para “pase quirúrgico” en diabetes mellitus tipo 1  $\leq 160$  y en diabetes mellitus tipo 2:  $\leq 200$  mg y ausencia de cetoacidosis.

### Lecturas recomendadas

- Amaral T, Matos L, Tavares MT, Subtil A, Martins R, Nazrè M, Sousa Pereia N. The economic impact of disease-related malnutrition at hospital admission. Clin Nutrition. 2007; 26: 778-784.
- Bruun LI, Bosaeus I, Bergstad I, Nygaard K. Prevalence of malnutrition in surgical patients: evaluation of nutritional support and documentation. Clin Nutr. 1999 Jun; 18 (3): 141-147.
- De Luis DA, Culebras JM, Aller R, Eiros-Bouza JM. Surgical infection and malnutrition. Nutr Hosp. 2014; 30 (3): 509-513.
- Gupta D, Vashi PG, Lammersfeld CA, Braun DP. Role of nutritional status in predicting the length of stay in cancer: A systematic review of the epidemiological literature. Ann Nutr Metab. 2011; 59: 96-106.
- Inzucchi S. Management of hyperglycemia in the hospital setting. N Engl J Med. 2006; 355: 1903-1911.
- Jacober SJ, Sowers JR. An update on perioperative management of diabetes. Arch Intern Med. 1999; 159: 2405.
- Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. Espen Guidelines for nutrition Screening 2002. Clin Nutrition. 2003; 22 (4): 415-421.
- Moghisi ES, Korytkowski MT, Dinardo M et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care. 2009; 32: 119.
- Moss SE, Klein R, Klein BE. Risk factors for hospitalization in people with diabetes. Arch Intern Med. 1999; 159: 2053.
- Órdenes P. Evaluación del impacto del riesgo nutricional al ingreso a servicios de medicina y cirugía en Hospital Clínico de la Universidad Católica en estadía y costos hospitalarios. Tesis para optar al título de químico farmacéutico. 2014.
- Sax HC, Illig KA, Ryan CK, Hardy DJ. Low-dose enteral feeding is beneficial during total parenteral nutrition. Am J Surg. 1996; 171: 587e90.
- Schiesser M, Müller S, Kirchhoff P, Breitenstein S, Schäfer M, Clavien PA. Assessment of a novel screening score for nutritional risk in predicting complications in gastro-intestinal surgery. Clin Nutr. 2008 Aug; 27 (4): 565-570.
- Smiley D, Umpierrez GE. Inpatient insulin therapy. Insulin. 2008; 152-163.
- Soares BL, Burgos MG. Nutritional risk among surgery patients and associations with hospital stay and postoperative complications. Nutr Hosp. 2014; 30 (3): 636-642.
- Studley HO. Percentage of weight loss: A basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. JAMA. 1936; 106: 458.
- Turchin A, Matheny ME, Shubina M et al. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. Diabetes Care. 2009; 32: 1153.
- Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. Diabetes. 2006; 55: 3151.
- Van Stijn MF, Korkic-Halilovic I, Bakker MS, van der Ploeg T, van Leeuwen PA, Houdijk AP. Preoperative nutrition status and postoperative outcome in elderly general surgery patients: a systematic review. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013 Jan; 37 (1): 37-43.

## Capítulo 32

# PROFILAXIS EN CIRUGÍA GINECOLÓGICA

CONSTANZA RALPH T. Y MAURICIO CUELLO F.

Este capítulo tratará de abordar las medidas destinadas a prevenir las complicaciones asociadas a la actividad ginecológica. El objetivo es lograr que estas complicaciones puedan ser anticipadas, eliminadas o minimizadas. Para las pacientes con factores de riesgo en el caso de cirugías electivas, incluso se podría recomendarles no realizarse un procedimiento quirúrgico, considerando los riesgos.

## MEDIDAS GENERALES

### Evaluación preoperatoria

Discutir con las pacientes los tratamientos alternativos, tiempos operatorios y tiempos de la recuperación para aliviar sus expectativas. Concluir la evaluación con la firma del consentimiento informado, el que corresponde a la confirmación de que la paciente ha comprendido lo que se realizará y considerando todos los beneficios y riesgos deseas de manera libre que se realice el procedimiento.

### Historia clínica

Preguntar siempre por los antecedentes médicos, quirúrgicos, uso de medicamentos, consumo de tabaco, alergias, historia familiar de trombosis o complicaciones anestésicas. A las pacientes fumadoras, se les debe recomendar la suspensión del cigarrillo. Existe un mayor riesgo de complicaciones pulmonares principalmente en pacientes con patología pulmonar crónica.

No olvidar el examen físico, evaluar los riesgos asociados; por ejemplo, pacientes obesas, postradas, etcétera.

Solicitar exámenes de laboratorio preoperatorio cuando sea necesario:

- En mujeres en edad fértil, siempre consultar fecha de su última menstruación. Ante la duda de embarazo, solicitar *test pack*. La prevalencia de embarazo en paciente que van a cirugía es de 0,3%.
- No olvidar descartar la presencia de infecciones ginecológicas en las pacientes que van a cirugía ginecológica. Considerar síntomas o factores de riesgo para tratar vaginosis bacteriana (mayor riesgo de infección de la cúpula luego de una histerectomía) y cervicitis.
- Previo a la cirugía es preciso tener en consideración si existe riesgo de pérdidas sanguínea tanto para corregir la anemia como para solicitar transfusión. Para esto siempre se debe solicitar grupo y Rh a la paciente.

## MEDIDAS ESPECÍFICAS

### Prevención de infecciones asociadas a la cirugía

En específico, prevención de infecciones de herida operatoria (IHO).

El factor más importante es el momento de la administración del antibiótico y la rigurosidad en la técnica quirúrgica.

Las infecciones de herida operatoria corresponden a la infección asociada a la atención en salud (IAAS) más importante. Es la segunda causa de infección nosocomial más frecuente en pacientes hospitalizados y la más común en pacientes quirúrgicos. Su incidencia en los establecimientos de salud es uno de los indicadores de calidad de la atención médica más conocido.

Los microorganismos asociados con más habitualidad son el *Staphylococcus aureus* y coagulasa negativa.

Corresponde al 2-5% de los pacientes quirúrgicos. Las infecciones de los órganos internos son solo un tercio de las infecciones operatorias, pero se asocian a más de 90% de la mortalidad a consecuencia de ellas: mayor costo de hospitalización, mayor estadía, necesidad de ATB, curaciones, aislamiento, ausentismo laboral, pérdida de producción y subsidios. Algunas de las complicaciones más tardías son: celulitis, abscesos, necrosis aséptica, tromboflebitis séptica, empiema.

El Ministerio de Salud de Chile (Minsal) define las infecciones de herida operatoria como “presencia de pus en el sitio de incisión quirúrgico incluido en sitio de salida del drenaje; por el contrario, cobertura con o sin cultivo positivo dentro de los primeros 30 días de la intervención (en ausencia de implantes)”.

Es importante hacer el diagnóstico diferencial con seroma, pues no son sinónimos. Un seroma es la acumulación de grasa líquida, una colección líquida de tipo seroso o sanguinolento.

Factores de riesgo para infecciones de herida operatoria:

**Huésped.** La Sociedad Estadounidense de Anestesiología tiene una clasificación para asignar el riesgo intrínseco de infección según cada paciente:

1. Paciente saludable
2. Paciente con enfermedad sistémica leve
3. Paciente con enfermedad sistémica grave que no lo inhabilita
4. Paciente con enfermedad sistémica grave que lo inhabilita

5. Paciente con pronóstico de muerte en las siguientes 24 horas, sea o no sometido al acto quirúrgico

Asignación 3, 4, 5 le agrega un punto al índice de riesgo de infección.

Otro punto importante es el estado nutricional: siempre pesar y calcular el índice de masa muscular y si la paciente tiene diabetes mellitus tipo 2, saber si está o no descompensada. Las pacientes mal controladas con glicemia > 200 mg/dl durante la cirugía tienen más riesgo de infecciones de herida operatoria.

A las pacientes fumadoras se les sugiere la suspensión del tabaco 30 días previos a la cirugía. La nicotina entorpece el proceso de cicatrización, lo que favorece la infección del sitio operatorio.

#### Atención clínica:

- Preoperatorio:
  - No usar profilaxis ATB
  - Rasurado de piel
  - Preparación de la piel más de 30 minutos antes de la cirugía
- Intraoperatorio:
  - Técnica de cirugía traumática
  - Hemostasia deficiente
  - Quiebres en la técnica aséptica
  - Cuerpo extraño intraabdominal
  - Tiempo operatorio prolongado
- Postoperatorio:
  - Manipulación de la herida

#### Grado de contaminación según el sitio operatorio

**Herida limpia.** Herida quirúrgica no infectada, en la que no se encuentra inflamación y en la que no se penetra el tracto respiratorio, digestivo, genital o urinario. Las heridas limpias se cierran de forma primaria, y si es necesario, se drenan con sistemas de drenajes cerrados. Las heridas incisionales que ocurren en el trauma no penetrante se deben incluir en esta categoría si cumplen con los siguientes criterios:

- Ejemplo: laparotomía o laparoscopía exploradora sin apertura de órganos
- RR 1,3-2,9

**Herida limpia contaminada.** Herida quirúrgica en la cual se penetra el tracto respiratorio, digestivo, genital o urinario bajo condiciones controladas y sin contaminación inusual. En específico, las operaciones que comprometen el tracto biliar, el apéndice, la vagina y la orofaringe se incluyen en esta categoría, teniendo en cuenta que no haya evidencia de infección o mayor rotura de la técnica quirúrgica.

- Ejemplo: histerectomía
- RR 2,4-7,7

**Herida contaminada.** Heridas abiertas, frescas y accidentales de modo reciente, de una fuente relativamente limpia. Incluye heridas quirúrgicas en que ha habido una transgresión mayor de la técnica, derrame importante de contenido gástrico-intestinal o entrada al tracto genitourinario o biliar en presencia de orina o bilis infectada. Aquellas heridas en las cuales se encuentran signos de inflamación aguda no purulenta se deben incluir en esta categoría.

- Ejemplo: absceso tuboovárico roto
- RR 6,4-15,2

**Herida sucia.** Heridas traumáticas de una fuente sucia, con tratamiento tardío, contaminación fecal, cuerpos extraños o tejido desvitalizado retenido. También se incluyen las heridas en que se encuentra inflamación bacteriana aguda o víscera perforada, y aquellas en que se secciona el tejido limpio para acceder a una colección de pus. Esta definición sugiere que los organismos causantes de la infección postoperatoria estaban presentes en el campo operatorio antes de la cirugía.

- Ejemplo: laparotomía en peritonitis
- RR 7,1-40

En este contexto no siempre se requiere la profilaxis antibiótica, ya que dependiendo de la cirugía se sabe si se necesitará que se indique antibiótico o no (Tabla 32-1).

#### Ambiente:

- Ambiente no controlado; sin normas de circulación en pabellón
- Ausencia de sistema de filtración de aire
- Antisépticos y desinfectantes contaminados

**Tabla 32-1.** Esquema de profilaxis antibiótica (ATB) en cirugías ginecológicas

Procedimiento	ATB	Dosis	Alternativa	Dosis
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cesárea</li> <li>• Histerectomía (abdominal, vaginal, lpx, robot)</li> <li>• Procedimientos uroginecológicos</li> </ul>	Cefazolina	< 120 kg: 2 g ev	Clindamicina	600-900 mg
		> 120 kg: 3 g ev	Vancomicina	15 mg/kg ev (max 2 gr)
• Lpx: diagnóstica, esterilización, qx menos HT	No			
• HSG (histerosalpingografía)	Doxyciclina	100 mg c/12 h por 5 días		
• Otros procedimientos transcervicales	No			
• Histeroscopía/Rx				
• Legrado uterino				

- Antisepsia cutánea inadecuada
- Material no estéril

## Medidas de prevención

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades, de Estados Unidos, recomienda en términos generales las siguientes medidas para prevenir las infecciones de herida operatoria:

- **Evidencia categoría IA:** estudios bien diseñados
  - Cancelar cirugía electiva si existe infección cerca del sitio de la incisión
  - Alcanzar la máxima concentración subcutánea de la dosis de antibiótico preoperatorio
  - Mantener profilaxis de antibióticos solo un par de horas después de cerrar la incisión
  - Para cesáreas de alto riesgo, administrar profilaxis antibiótica de inmediato después de pinzar el cordón umbilical
  - Si es necesario remover vello público: cortarlo, no rasurarlo antes de la cirugía
- **Evidencia categoría IB:** buena evidencia y consenso de expertos
  - Control de niveles de glicemia en pacientes diabéticos y evitar hiperglicemia perioperatoria
  - Pacientes fumadores, aconsejarles suspender el tabaco 30 días previo a la cirugía
  - No usar vancomicina de profilaxis antibiótica, si existen otras alternativas disponibles
  - El cirujano debe usar ropa y material estériles
  - El cirujano debe mantener uñas cortas, aseo quirúrgico hasta el codo por 2-5 minutos
  - Uso de técnica quirúrgica apropiada
  - Control de la vigilancia hospitalaria para el manejo de infecciones del sitio operatorio

**1. Lavado de manos:** es la práctica menos respetada de la atención de salud. Forma parte de las precauciones estándares: medida básica frente a la atención de pacientes. Su importancia es reconocida a nivel mundial. Se requiere de manos libres de microorganismos. Alternativas gel a base de alcohol o agua más jabón, ambas son iguales de útil. Una evaluación en el Hospital de la Pontificia Universidad Católica, el primer cuatrimestre del 2013, mostró que el cumplimiento del lavado de manos era: 64% para los médicos, 91% para enfermeras y matronas, y 87% para técnicos en enfermería nivel superior (TENS).

**2. Uso de protectores:** su principal objetivo es proteger al usuario del contacto con fluidos corporales o sangre de la paciente. Es parte de las medidas de prevención de las infecciones de herida operatoria.

**3. Preparación de piel en pabellón:** proporcionar una solución antiséptica con efecto residual que disminuya el crecimiento bacteriano de la piel durante la intervención quirúrgica. Debe ser realizada de forma previa a la intervención quirúrgica. No rasurar el campo quirúrgico, ya que se ha comprobado el aumento de infecciones por microtraumatismos y colonización de la piel, aumentando 10 veces el riesgo de infección. Cat 1 A.

Si fuera necesario remover el vello, se debe efectuar un recorte del vello con tijeras en buen estado, o con una recortadora de vello eléctrica o a batería con cabezal desechable o que se pueda desinfectar entre pacientes. Debe realizarse en húmedo para controlar la dispersión por el aire de los vellos desprendidos. Cat 1 A.

La zona operatoria y el área circundante deben ser preparadas con solución antiséptica a través de un lavado por arrastre, con técnica aséptica que incluya guantes

estériles, riñón estéril y compresa estéril para cada paciente. Cat 1 A.

Pincelación de la piel con solución antiséptica presentado en dispositivo estéril de un solo uso (copela, riñón). Cat 1B.

Si el sitio de incisión está sucio (ostomías, recto, etcétera), se prepara el área limpia primero y las contaminadas después, para evitar la dispersión de microorganismos a otras zonas del área quirúrgica, aumentando el riesgo de infección.

Se recomienda que el antiséptico utilizado en la preparación sea de la misma familia que el antiséptico que se utilizó en la pincelación de la piel, ya que se pueden producir antagonismos entre antisépticos diferentes. La clorhexidina tiene la ventaja sobre la povidona, ya que no se inactiva con la sangre ni con el suero. En caso de usar preparaciones de clorhexidina alcohólica, respetar el tiempo de secado y evaporación del alcohol, para evitar accidentes por inflamación del alcohol al usar electrobisturí. En relación a la asepsia vaginal, siempre se debería realizar si el procedimiento incluye incisión vaginal o uso de instrumentos transvaginales. Existe controversia entre el empleo de povidona yodada o clorhexidina. La evidencia apoya el uso de povidona yodada principalmente por los efectos adversos asociados al uso de clorhexidina: irritación, sensibilidad, alergia generalizada. Sin embargo, los estudios realizados son con uso de clorhexidina al 70%. Un estudio randomizado que comparó el uso de povidona yodada versus clorhexidina al 4% no mostró diferencias en la tasa de irritación vaginal o infección postoperatoria. El Colegio Estadounidense de Obstetricia y Ginecología contraindica el uso de clorhexidina con alta concentración de alcohol, por ejemplo al 70%, para la preparación vaginal antes de una cirugía. Aunque refiere que las soluciones con baja concentración de alcohol, por ejemplo al 4%,

son seguras para la preparación vaginal. Esto permite su empleo como una alternativa a pacientes con alergia al yodo o cuando el cirujano lo prefiera.

#### 4. Técnica quirúrgica:

- Tracción suave de tejidos
- Hemostasia efectiva
- Remover tejido desvitalizado
- Obliterar espacio muerto
- Irrigar tejidos con abundante suero fisiológico
- Uso de material de sutura fino, no reabsorbible, monofilamento
- Cierre de piel sin tensión

**5. Profilaxis antibiótica:** se sugiere uso de antimicrobiano de amplio espectro, sin alteración de la flora habitual ni efectos negativos. El más usado es la cefazolina endovenosa.

Riesgos de contaminación según el tiempo de administración del antibiótico en forma profiláctica (Tabla 32-2):

- Temprano 2-24 horas antes de la incisión
- Preoperatorio 0-2 horas previo a la incisión
- Perioperatorio 0-3 horas después de la incisión
- Postoperatorio más de 3 horas después de la incisión

#### Preguntas frecuentes

¿Dosis única o repetida? Algunos trabajos muestran que repetir más de una dosis no tiene importancia y en general se recomienda una dosis única, salvo en ciertas ocasiones:

##### a. Índice masa corporal (IMC) > 35 o 100 kg

Distintos trabajos sugieren aumentar la dosis profiláctica:

- < 120 kg 2 g cefazolina
- > 120 kg 3 g cefazolina

**Tabla 32-2.** Riesgo de contaminación según tiempo de administración de antibiótico en forma profiláctica

Tiempo de administración	Número pacientes	% con IHO	OR	IC 95%
Temprano	369	3,8	4,3	1.8-10.4
Preoperatorio	1.708	0,6	1,0	—
Perioperatorio	282	1,4	2,1	0,6-7,4
Postoperatorio	488	3,3	5,8	2,4-13,8

Antimicrobial prophylaxis for surgery. Treat Guidel Med Lett. 2012.

- < 80 kg: 1 g cefazolina
- > 80 kg: 2 g cefazolina
- Pacientes obesas no alcanzan la concentración inhibitoria mínima con 1 g cefazolina, por lo que siempre se debe poner al menos una dosis doble.

#### b. Tiempo de duración de cirugía

Más de cuatro horas requiere repetir la dosis del antibiótico utilizado.

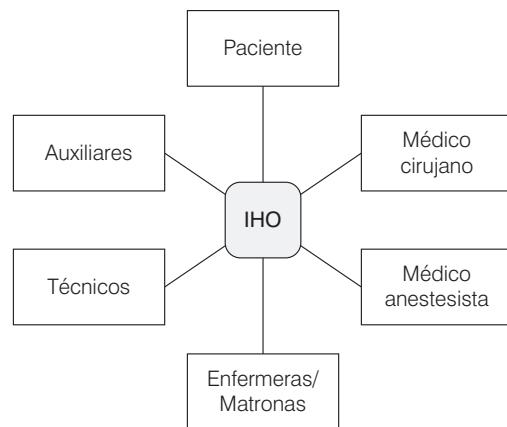
#### c. Pérdidas mayores a 1.500 cc

Requiere repetir la dosis del antibiótico utilizado

Por último, cada servicio debería tomar sus propias medidas para reducir la incidencia de infecciones de herida operatoria (IHO), donde cada uno tenga un rol activo en su prevención (Figura 32-1).

Por ejemplo:

- **Paciente**
  - Comorbilidades compensadas
  - Suspensión de tabaquismo
  - Vaginosis bacteriana tratada
- **Médico cirujano**
  - Pesquisa y manejo de factores de riesgos
  - Buen lavado de mano
  - Buena técnica quirúrgica

**Figura 32-1.** IHO y rol activo en su prevención

#### • Médico anestesista

- Supervisar que la dosis de antibiótico administrada sea la correcta, considerando el índice de masa corporal
- Supervisar que el tiempo de la profilaxis antibiótica sea el adecuado
- Estar atento a si la cirugía dura más de 4 horas o si las pérdidas sanguíneas son mayores a 1.500 cc

#### • Enfermera

- Supervisar la preparación preoperatoria de la piel
- Dar cumplimiento a normas sobre circulación y flujos de pabellón

- Velar por el cumplimiento de normas sobre manejo de material estéril
- Supervisar protocolos de limpieza y desinfección en áreas de alto riesgo
- **Técnicos paramédicos**
  - Desinfección de superficie previa a la cirugía
  - Verificar esterilidad del material quirúrgico
  - Mantener la técnica aséptica durante los procedimientos
  - Cumplir las normas de circulación y flujos de pabellón
- **Auxiliar**
  - Conocer y cumplir normas de traslado de pacientes quirúrgicos
  - Cumplir normas de circulación y flujos en pabellón
  - Acatar protocolos de limpieza y desinfección en áreas de alto riesgo

## PREVENCIÓN DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y TROMBOEMBOLIA PULMONAR

El 40% de las muertes luego de una cirugía ginecológica son atribuidas a la embolia pulmonar. Esto corresponde en forma aproximada a 150.000-200.000 muertes en Estados Unidos. Por esto es que para ese país la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la tromboembolia pulmonar (TEP) es la principal estrategia para mejorar la seguridad de las pacientes. Pese a su importancia, solo 58% cumple la indicación.

El uso de tromboprofilaxis reduce la incidencia de trombosis venosa profunda sintomática o embolia pulmonar. La decisión sobre qué método utilizar, dosis o tiempo de uso dependerá del riesgo de la trombosis de la paciente, poniendo en una balanza los riesgos asociados al sangrado postoperatorio.

La guías más usadas y que mejor describen el uso de este tipo de profilaxis fueron publicadas por el Colegio Estadounidense de Médicos del Tórax (American College of Chest Physicians, ACCP).

Basado en estas guías, los pacientes quirúrgicos se clasifican en distintas categorías según el riesgo de trombosis venosa profunda, y el uso de la tromboprofilaxis dependerá de la categoría de riesgo asignada.

Algunos hechos en la cirugía ginecológica que podrían aumentar aún más el riesgo de trombosis son:

- Embarazo
- Uso de anticonceptivos hormonales (ACO)
- Empleo de terapia hormonal de reemplazo
- Enfermedad ginecológica de origen maligno

La guía del Colegio Estadounidense de Médicos del Tórax (ACCP, por sus siglas en inglés) difiere en algunos aspectos de la publicada por el Congreso Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG, por sus siglas en inglés). Pese a que ambas definen como procedimiento menor a aquel que dura menos de 30 minutos, la guía del primero diferencia entre cirugía vía laparoscópica versus vía laparotomía, clasificando todas las cirugías laparoscópicas como cirugía de riesgo menor.

Por otro lado, el Congreso Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos divide las categorías de riesgo según:

- Tiempo de duración de la cirugía
- Edad (< 40 años, 40-60 años, > 60 años)
- Riesgo individual de TVP

En relación al riesgo de trombosis asociado a la cirugía ginecológica vía laparoscópica, no existen estudios de buena calidad que describan qué tipo de tromboprofilaxis usar. Probablemente, el Colegio Estadounidense de Médicos del Tórax (ACCP) defina estas cirugías de menor riesgo, al considerar que la recuperación es más rápida y por ende tienen deambulación precoz.

Existe un estudio observacional, publicado el 2001, en la revista Human Reproduction que compara el riesgo de trombosis en 10.000 mujeres con histerectomía vía laparoscópica, abdominal y vaginal sin mostrar diferencias significativas para el riesgo de trombosis. Por otro lado, dependiendo

del tipo de cirugía laparoscópica es que estaría asociado el riesgo de trombosis, siendo mayor a más complejidad de esta.

Otro estudio de tipo retrospectivo, publicado en 2010 en la revista Ginecología y Obstetricia, evaluó el riesgo de tromboembolismo según el tiempo de cirugía laparoscópica. Evaluó 800 mujeres con cirugía ginecológica por vía laparoscópica y mostró que para los procedimientos de bajo riesgo (laparoscopía diagnóstica) no había riesgo de trombosis; para procedimiento de riesgo intermedio (quistectomía laparoscópica, salpingo ligadura, salpingiectomía, histerectomía), el riesgo era de 0,5%; sin embargo, para cirugías de riesgo mayor (histerectomía radical), el riesgo de trombosis era cercado al 2,5%.

En relación al antecedente de uso de anticonceptivos, para algunos grupos es mejor la suspensión antes de la cirugía. Se cree que serían necesarias al menos cuatro semanas para dejar de tomar anticonceptivos orales para eliminar su efecto protrombótico. Pero no existen estudios de buena calidad al respecto. Un estudio canadiense, publicado el 2002, no logró llegar a consenso si valía o no la pena discontinuar su uso.

## Factores de riesgo para TVP-TEP

### **Hereditarios:**

- Mutación factor V Leiden
- Mutación gen de la protrombina
- Deficiencia proteína C
- Deficiencia proteína S
- Deficiencia antitrombina

### **Adquiridos:**

- Cáncer
- Catéter venoso central
- Cirugía ortopédica principalmente
- Trauma
- Embarazo
- Uso de anticonceptivos
- Terapia hormonal de reemplazo
- Uso de tamoxifeno
- Inmovilización
- Insuficiencia cardíaca congestiva

- Síndrome anticuerpos antifosfolípidos
- Enfermedades mieloproliferativas
- Síndrome nefrótico
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Hemoglobinuria paroxística nocturna

Para pacientes que se someterán en forma electiva a una cirugía existe el *score* de Caprini. El objetivo de esta puntuación es calcular el riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes quirúrgicos.

Este deriva de un estudio prospectivo realizado en 538 pacientes que se realizaron una cirugía. Para estimar el riesgo se debe tener acceso a la Tabla 32-3, que según distintos factores de riesgo, le atribuye un puntaje específico al paciente. La suma de ellos determinará si el riesgo es muy bajo, bajo, moderado o alto.

## Prevención de TEP

**Prevención primaria: prevenir TVP.** El ideal es que la prevención sea de fácil administración, efectiva, segura, sin necesidad de monitorización y costo efectiva.

Opciones de prevención primaria:

Profilaxis con:

- Heparinas dosis baja 5.000U sc 2 horas preoperatorio y luego cada 12 horas
- Heparina de bajo peso molecular
- Nuevos agentes antitrombóticos: rivaroxaban, dabigatran, apixaban, adoxaban
- Métodos mecánicos: compresión neumática o medias antitrombóticas
- Heparina y compresión externa

Recomendaciones según evidencia (Tabla 32-4):

Grupo muy bajo riesgo

- Deambulación precoz

Grupo bajo riesgo

- Profilaxis mecánica intermitente

Grupo riesgo moderado

- Anticoagulación profiláctica

Grupo alto riesgo

- Anticoagulación profiláctica con o sin métodos mecánicos

**Tabla 32-3. Score de Caprini**

5 puntos	3 puntos	2 puntos	1 punto
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AVE &lt; 1 mes</li> <li>• Fractura de cadera, pelvis o pierna</li> <li>• Arthroplastía electiva</li> <li>• Lesión medular aguda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad &gt; 74 años</li> <li>• Episodios previos de trombosis</li> <li>• Historia familiar de trombosis</li> <li>• Mutación Protrombina 20210 A</li> <li>• Factor V Leiden</li> <li>• Presencia de anticoagulante lúpico</li> <li>• Presencia de anticuerpo anticardiolipinas</li> <li>• Hiperhomocisteinemia</li> <li>• Trombocitopenia inducida por heparina</li> <li>• Otras trombofilias adquiridas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad 61-74 años</li> <li>• Cirugía artroscópica</li> <li>• Laparoscopía de más de 45 minutos</li> <li>• Cirugía general de más de 45 minutos</li> <li>• Cáncer</li> <li>• Reposo en cama por más de 72 horas</li> <li>• Acceso venoso central</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad 41-60 años</li> <li>• IMC &gt; 25</li> <li>• Cirugía menor</li> <li>• Edema de EEl</li> <li>• Várices venosa</li> <li>• Embarazo</li> <li>• Postparto</li> <li>• Uso ACO</li> <li>• Terapia hormonal</li> <li>• Aborto recurrente o inexplicado</li> <li>• Sepsis (el mes previo)</li> <li>• Enfermedad pulmonar como neumonía (el mes previo)</li> <li>• Función pulmonar alterada</li> <li>• Infarto al miocardio</li> <li>• Insuficiencia cardíaca (el mes previo)</li> <li>• Enfermedad inflamatoria intestinal</li> </ul>

Riesgo total	Nivel de riesgo	Profilaxis recomendada
0	Muy bajo	Deambulación precoz
1-2	Bajo	Medias compresivas
3-4	Moderado	Elegir una de las siguientes alternativas +/- métodos compresivos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Heparina 5.000 U sc cada 8 horas</li> <li>• Enoxaparina 40 mg sc/día si pesa &lt; 150 kg con buena función renal; de lo contrario, 30 mg. Pacientes &gt; 150 kg con 30 mg sc cada 12 h, si tiene buena función renal</li> </ul>
5 o más	Alto	Elegir uno de los siguientes métodos más compresión mecánica siempre: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Heparina 5.000 U sc cada 8 horas (de elección con epidural)</li> <li>• (lo más recomendado) Enoxaparina 40 mg sc/día si pesa &lt; 150 kg, con buena función renal; de lo contrario, 30 mg. Pacientes &gt; 150 kg con 30 mg sc cada 12 h</li> </ul>

**Tabla 32-4.** Estrategias de prevención de tromboembolismo según niveles de riesgo

Nivel de riesgo	Definición	Estrategias de prevención
Bajo	Cirugías < 30 min + Paciente < 40 años Sin factores de riesgo adicionales	Sin profilaxis específica Movilización precoz
Moderado	Cirugías < 30 min + Paciente con factores de riesgo adicionales o Cirugía < 30 min + Paciente 40 a 60 años sin factor de riesgo adicional o Cirugía > 30 min + Paciente < 40 años sin factores de riesgo adicionales	Heparina no fraccionada 5.000 UI cada 12 hrs o HBPM 40 mg clexane diarios o medias antitrombóticas o compresión neumática intermitente
Alto	Cirugías < 30 min + Paciente > 60 años o factores de riesgo adicionales o Cirugía mayor en pacientes > 40 años o factores de riesgo adicionales	Heparina no fraccionada 5.000 UI cada 8 hrs o HBPM 40 mg clexane diarios o compresión neumática intermitente
Muy alto	Cirugías mayores en > 60 años + tromboembolismo previo o cáncer o estado procoagulante	Heparina no fraccionada 5.000 UI cada 8 hrs o HBPM clexane 40 mg diarios o compresión neumática intermitente/ medias antitrombóticas + Heparina no fraccionada o HBPM Considerar mantener profilaxis por 2-4 semanas postalta

## Lecturas recomendadas

- Anderson DJ et al. Infection Control and Hospital Epidemiology. 2008.
- Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN, Napolitano LM, Sawyer RG, Slain D, Steinberg JP, Weinstein RA et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health Syst Pharm. 2013 Feb 1; 70 (3): 195-283.
- Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, Tamhane AC, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. Semin Thromb Hemost. 1991; 17 (Suppl 3): 304-312.
- Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. ACOG 2009.
- Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, Banerjee SN, Edwards JR, Tolson JS, Henderson TS et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. Am J Med. 1991 Sep 16; 91 (3B): 152S-157S.
- Mäkinen J, Johansson J, Tomas C, Tomas E, Heinonen PK, Laatikainen T, Kauko M, Heikkinen AM, Sjöberg J. Morbidity of 10 110 hysterectomies by type of approach. Hum Reprod. 2001; 16 (7): 1473.
- Nick AM, Schmeler KM, Frumovitz MM, Soliman PT, Spannuth WA, Burzawa JK, Coleman RL, Wei C, Dos Reis R, Ramirez PT. Risk of thromboembolic disease in patients undergoing laparoscopic gynecologic surgery. Obstet Gynecol. 2010; 116 (4): 956.
- Norma de prevención de infecciones del sitio operatorio. Minsal 2008.
- Otaíza F, Brenner P. Sistema de vigilancia de las IIH. Minsal 1998.
- Pevzner L, Swank M, Krepel C et al. Effects of maternal obesity on tissue concentrations of prophylactic cefazolin during cesarean delivery. Obstet Gynecol. 2011.
- Webster J, Osborne S. Cochrane Database Syst Rev. 2006.

## Capítulo 33

# DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO

Claudio Fierro N.

El dolor está definido por la International Association for the Study of Pain (IASP) como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial, o descrita en términos de esta”.

Su presencia en el período perioperatorio está dada no solo por la lesión tisular en relación al procedimiento quirúrgico, sino también está condicionada por la patología actual y preexistente de la paciente (dolor crónico o agudo previo). El tipo, intensidad y duración del dolor se ve afectado por múltiples factores, entre ellos:

- lugar, tipo y duración de la cirugía;
- tipo y extensión de la incisión quirúrgica y otros traumas quirúrgicos asociados;
- trasfondo fisiológico y psicológico del paciente;
- preparación preoperatorio psicológica, fisiológica y farmacológica de la paciente;
- complicaciones quirúrgicas;
- manejo anestésico antes, durante y después de la cirugía;
- calidad del manejo perioperatorio; y
- tratamiento preventivo.

Dicho todo esto queda clara la complejidad del manejo del dolor y la necesidad de un enfoque multimodal para su adecuado tratamiento.

## FISIOPATOLOGÍA

El dolor agudo, aquel de duración breve o que aparece en relación a un evento no definido como crónico (de menos de 6 meses de duración), se presenta de dos maneras, principalmente en el período perioperatorio:

**Dolor incidental (primer dolor):** Es de carácter agudo, de aparición brusca en relación al estímulo (“incidente”) y rápida disminución de intensidad al cesar este; típico ejemplo es la movilización de un foco de fractura. Se transmite de manera principal por fibras mielínicas A delta (A) (por cambio de permeabilidad de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ ), de conducción rápida (5 a 20 m/seg).

**Dolor mantenido en el tiempo (segundo dolor).** Es de localización menos precisa por parte del paciente, de carácter sordo, persistente una vez cesado el estímulo. Su principal nociceptor son las fibras C amielínicas, las que tienen una velocidad de conducción menor (< 2 m/seg).

Ambas formas no son excluyentes, sino son la manifestación clínica de la estimulación de distintos nociceptores (fibras A y C), con diferentes velocidades de transmisión y mecanismos de transducción.

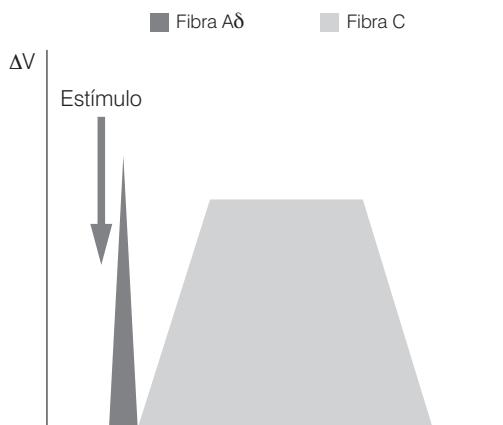
La activación de las neuronas espinales por fibras aferentes A y C, luego de un estímulo nocivo de alta intensidad, resulta en la generación de corrientes excitatorias postsinápticas rápidas y lentas, constituyendo estas la base neurofisiológica del primer dolor (o incidental) y del segundo dolor (mantenido en el tiempo), de forma respectiva. La corriente rápida, que dura solo algunos milisegundos, es mediada por el glutamato en receptores de tipo inotrópico (como el receptor de ácido a-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico o AMPA). La corriente lenta, de duración de segundos a minutos, es el resultado de la interacción compleja de la activación de varios receptores; entre ellos, el receptor inotrópico de N-metil-D-aspartato (NMDA), el metabotrópico de glutamato y receptores de neuropéptidos como el mGluR, neuroquinina-1 (NK-1) y el de sustancia P (Figura 33-1).

Es importante la diferenciación de estos dos componentes del dolor agudo, ya que la analgesia experimentada por una paciente dependerá del correcto abordaje farmacológico y de las técnicas utilizadas para tratar a ambos.

## EFEKTOS ADVERSOS DEL DOLOR PERIOPERATORIO

El dolor perioperatorio no solo es una sensación desagradable que causa ansiedad a quien lo padece y que puede dificultar la relación del paciente con el equipo de salud, al sentirse este desvalido por no recibir el alivio requerido. También se acompaña de una respuesta sistémica a la lesión y estrés fisiológico con cambios metabólicos y neuroendocrinos, afectando en lo principal a los sistemas cardiovascular, respiratorio, gástrico-intestinal, renal/urinario y hemostasia (Tabla 33-1). La mayoría de estas respuestas son prevenibles o al menos atenuables, con un adecuado manejo analgésico.

**Figura 33-1.** Inicio de conducción, duración y amplitud de respuesta frente al estímulo del nociceptor



## EVALUACIÓN DEL DOLOR

Es indispensable evaluar la intensidad del dolor tanto para decidir el mejor tratamiento para el caso como para determinar la efectividad de nuestra terapia. En un esfuerzo por lograr medidas objetivas de la intensidad del dolor, se la ha correlacionado con los niveles plasmáticos y en LCR de hormonas relacionadas con la respuesta de estrés (cortisol, catecolaminas, sustancia P, C-Cistatina) y endorfinas; sin embargo, dada la subjetividad de su vivencia, estos valores no nos dicen nada del sufrimiento del paciente, ni del mecanismo involucrado en su génesis.

En la actualidad se utilizan escalas subjetivas de medición de dolor ajustadas a la edad del paciente, debido a la diferencia en la capacidad de abstracción y verbalización del dolor en estos distintos grupos.

### Escala visual análoga

La escala visual análoga (EVA) es un instrumento que permite evaluar la intensidad del dolor y el grado de alivio experimentado.

**Tabla 33-1.** Efectos sistémicos del dolor

Sistema/Función	Cambio asociado al dolor
Respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de CRF (patrón restrictivo)</li> <li>• Disminución de FEF (menor contractibilidad diafragmática)</li> <li>• Retención de secreciones (alteración de reflejo de tos)</li> <li>• Colapso de la vía aérea pequeña (aumentan infecciones y trabajo ventilatorio)</li> </ul>
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de catecolaminas circulantes, con aumento de postcarga, contractibilidad miocárdica y frecuencia cardíaca</li> <li>• Aumento trabajo miocárdico y consumo de oxígeno</li> <li>• Vasoconstricción coronaria</li> <li>• Hipoperfusión tisular</li> </ul>
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoperfusión esplácnica</li> <li>• Aumento de actividad simpática: <ul style="list-style-type: none"> <li>– aumentan secreciones y tono de esfínteres</li> <li>– disminuye motilidad</li> <li>– dilatación gástrica e íleo adinámico</li> </ul> </li> </ul>
Renal/Urinario	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimulación del eje RAA</li> <li>• Aumento de cortisol, ADH y catecolaminas, con retención de <math>\text{Na}^+</math>, <math>\text{H}_2\text{O}</math> y pérdida de <math>\text{K}^+</math></li> <li>• Hipomotilidad de uretra y vejiga</li> </ul>
Metabólico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resistencia a la insulina</li> <li>• Aumento de catabolismo y pérdidas nitrogenadas</li> </ul>
Hemostasia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipercoagulabilidad</li> </ul>

CRF: Capacidad residual funcional. FEF: Flujo respiratorio forzado. RAA: Renina-angiotensina-aldosterona. ADH: Hormona antidiurética.

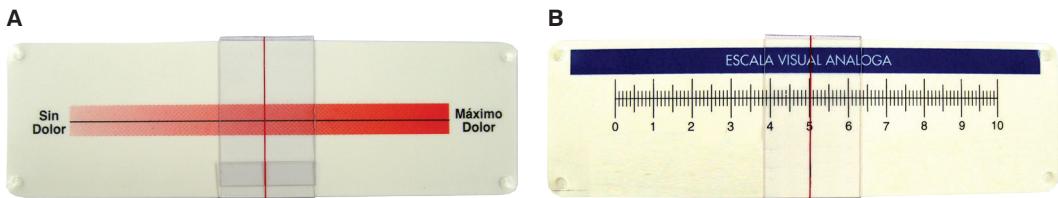
Pese a todas las limitaciones impuestas por las características del método, es el instrumento más específico y sensible con el que se cuenta en el control rutinario al lado de la cama del paciente.

Al paciente se le muestra el anverso de una “regla” en que uno de los extremos simboliza la ausencia de dolor y el otro, la máxima intensidad del mismo. El enfermo debe señalar con un cursor o con el dedo el punto de la línea que representa la intensidad de su dolor. El evaluador observa en el reverso de la regla la puntuación que corresponde a la intensidad del dolor reportado (Figura 33-2).

**Evaluación de la intensidad del dolor.** La escala visual análoga debe ser presentada al enfermo de la misma forma durante las evaluaciones sucesivas, sin que el paciente vea la escala numérica

(de lo contrario se estaría aplicando una escala numérica de medición del dolor), presentarla de modo horizontal o vertical, referido el extremo mínimo a la “ausencia de dolor” y el máximo al “dolor máximo imaginable”, el cursor se presenta en el mismo punto (al inicio o al medio) (Figura 33-2). La intensidad del dolor así registrada aumenta en forma exponencial a medida que se avanza desde el extremo de ausencia de dolor hacia el de dolor máximo. Esto quiere decir que 5 no es la mitad y que 7 no es 20% más de dolor.

Si se permite que el paciente refiera el extremo de máximo dolor a una intensidad conocida por él de antemano (puede ser un dolor histórico o el dolor basal), en ese caso, la relación entre el desplazamiento a través de la línea y la intensidad de dolor tiende a ser directa (lineal).

**Figura 33-2.** Escala visual análoga

**A:** Anverso. Nótese que en el anverso solo existe la representación gráfica de un continuo entre el estado sin dolor y el de máximo dolor imaginable por el paciente. Este es el lado presentado al paciente.

**B:** Reverso. Se lee la puntuación que corresponde a la intensidad del dolor reportado.

**Evaluación de alivio del dolor.** Cuando se desea evaluar la respuesta a la terapia, se puede comparar la variación de los registros de intensidad de dolor o se puede optar por una medición del alivio. Para esto se debe referir el punto de máximo dolor al que se experimentaba antes de administrar el analgésico.

Los valores de intensidad obtenidos por estas distintas modalidades de evaluación no son comparables. Esto debe ser considerado en especial en protocolos de investigación.

En el manejo del dolor agudo, se sugiere modificar el esquema analgésico cuando la escala visual análoga, medida en condiciones de reposo, excede el valor 3 de 10, y en condiciones de ejercicio (dinámicas), si excede 5 de 10. Estos valores se han adoptado por convención y son representativos de un dolor moderado.

### Escalas verbales

En las escalas verbales se da a elegir al paciente entre una serie de palabras que pretenden describir la intensidad de su dolor (ejemplo, leve, moderado, intenso, insoportable). El problema de estas escalas radica en las diferencias del lenguaje hablado y en que son dependientes del nivel sociocultural. Es recomendable emplear términos simples y descriptivos para que sean comprendidos de manera fácil por la población que se desea evaluar.

### Escalas numéricas

Se solicita al paciente que “ponga nota a su dolor”, desde 0, que representa la ausencia de dolor, a 10, que es el dolor máximo imaginable. Este método es útil en pacientes que están impossibilitados de manejar una escala visual análoga: pacientes demasiado sedados, no videntes y los que no comprenden cómo operar la escala. En los pacientes que aprenden el uso de ambos métodos se observa una muy buena correlación entre la escala visual análoga y la escala verbal numérica.

## MANEJO ESPECÍFICO DEL DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO

Los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas cursan un período de tiempo variable durante el que experimentan sensaciones dolorosas. La duración de este depende de factores personales (características que inciden en la neuroplasticidad), del tipo de cirugía y del manejo que se realice.

Se sabe que existe una gran dispersión en términos de duración, intensidad de dolor y requerimientos de analgésicos en respuesta a un mismo tipo de acto quirúrgico. Independiente de la magnitud inicial, se observa una disminución gradual de la intensidad del dolor a medida que pasan los días. Esto es característico para cada tipo de intervención e incisión quirúrgica. Por ejemplo, una colecistectomía abierta suele doler con intensidad 24 horas, una hysterectomía 48

horas y una toracotomía o lumbotomía durante 72 horas. Estos períodos variables, en los que se requiere analgesia de mayor intensidad, son los observados en poblaciones de pacientes operados que utilizan analgesia controlada por el paciente (PCA) (ver más adelante).

Los distintos tipos de cirugía, dependiendo de las estructuras anatómicas afectadas, del número de dermatomas o viscerotomas involucrados, y además de la necesidad o no de movilizar estos segmentos (por ejemplo, los movimientos de la pared abdominal durante la inspiración profunda o la tos), determinan la aparición del dolor de diversos orígenes: musculoesquelético (somático), visceral y neuropático. Además, se agrega el dolor que es desencadenado por la movilización de los tejidos lesionados (incidental), el que si bien se origina en estructuras viscerales o somáticas, no es suficiente aliviado por los analgésicos opioide o antiinflamatorios que son capaces de calmar el dolor de reposo. Esto con probabilidad se debe a que los “incidentes” que desencadenan este tipo de dolor actúan por estímulo mecánico directo de los nociceptores, y de ese modo se comportaría como un dolor neuropático o que desencadena un tren de estímulos nociceptivos de tal envergadura que sobrepasa toda acción analgésica de las drogas administradas.

Los objetivos a perseguir en el manejo del dolor son:

- En primer lugar, proporcionar confort al paciente, luego disminuir posibles complicaciones debido en parte a la repercusión sistémica del dolor (respuesta de estrés y alteraciones reflejas) (Tabla 33-1).
- Facilitar las maniobras terapéuticas (ejemplo, kinesiterapia) y la deambulación precoz.

Cuando existe una mayor necesidad de anular los efectos de la respuesta de estrés, o cuando se requiere una buena analgesia en condiciones dinámicas (dolor incidental), se prefiere analgesia mediante bloqueos de conducción: infiltración anestésica de los bordes de heridas operatorias, bloqueos de troncos nerviosos (bloqueos de

nervios periféricos, paravertebrales o de plexos nerviosos) o bloqueos a nivel del segmento raquídeo (epidural o subaracnoides).

La analgesia proporcionada por drogas que no bloquean la conducción (antiinflamatorios no esteroidales, opioide, entre otros) puede ser tan efectiva como los bloqueos de conducción en términos del confort proporcionado, pero es menos efectiva bloqueando la respuesta de estrés o eliminando el dolor incidental.

## Conceptos básicos

**Tratamiento multimodal.** En relación a la forma de planificar la analgesia de un paciente, se puede elegir entre varios métodos (técnicas) analgésicas. La recomendación general es combinar dos o más técnicas o analgésicos para obtener el máximo de sus efectos deseables y minimizar los efectos colaterales de cada uno. Ejemplos de esto son combinar opioides con analgésicos antiinflamatorios no esteroidales, combinar dos o más agentes en una infusión epidural, tratar la ansiedad del período perioperatorio, además del dolor, etcétera. Entendido así, el término multimodal es equivalente al de analgesia balanceada.

**Analgesia anticipatoria (*preemptive*).** En la actualidad contamos con la evidencia de los mecanismos de sensibilización, tanto central como periférica, de grupos neuronales (vías de nocicepción) frente a injurias, de la liberación periférica de mediadores inflamatorios (sensibilización periférica) y de los mecanismos centrales de neuroplasticidad (sensibilización central). Esto se traduce en una disminución de su umbral con una mayor respuesta en intensidad y duración frente a un estímulo dado (tanto de nociceptores como receptores de tacto y propiocepción [fibras Ab]), además de la estimulación de un mayor número de neuronas de modo simultáneo. En términos clínicos observaremos una hiperalgesia primaria (el área injuriada: dolorosa y de sensibilidad aumentada ante los estímulos térmicos y mecánicos) y un área de hiperalgesia secundaria (aumento de sensibilidad del tejido intacto circundante

solo ante estímulos mecánicos). Además, se ha descrito la aparición de conexiones anatómicas a nivel medular, entre neuronas que responden a transmisión de neuronas Ab (que por lo normal transmiten propiocepción, tacto) y neuronas que responden a transmisión de fibras Ad y C (transmiten nocicepción, temperatura y tacto). Esto al final se traduce en términos clínicos en la aparición de alodinia (dolor frente a estímulos por lo normal no dolorosos; por ejemplo, tacto). Esta serie de cambios de procesamiento sensitivo medular y los cambios sinápticos generados ante los estímulos mantenidos constituyen la denominada plasticidad estructural medular.

Existen intervenciones preoperatorias como la premedicación con opioide y antiinflamatorios no esteroidales, infiltración local con anestésicos o bloqueos epidural y caudal que reducirían los fenómenos de sensibilización, disminuyendo el dolor postoperatorio y el consumo de analgésicos durante este período. Desde que se describió este concepto se ha puesto en duda, debido a que no ha sido posible demostrarlo en todas las variantes de cirugía. Pero existen al menos tres factores que podrían explicar los resultados negativos que se han reportado en la literatura especializada:

- La cirugía dental, en la que se describió su efecto, se caracteriza por primar un mecanismo inflamatorio sobre estructuras somáticas y carecer de componente visceral, a diferencia de la cirugía abdominal (en la que falla este principio), que tiene un gran componente visceral e incidental.
- En un evento en el que se combinan varios mecanismos y en el cual el dolor es muy intenso, es difícil aislar la contribución de una dosis o intervención aislada, que impacta en distinta magnitud sobre estos mecanismos.
- Los trabajos que no logran demostrar el efecto anticipatorio (*preemptive*), por lo general no cuentan con el número suficiente de pacientes, como para eliminar la variación individual en el requerimiento de analgésicos para un mismo tipo de cirugía.

De modo curioso, se ha observado que la utilización de analgésicos reservados de forma previa al dolor crónico, en especial los del grupo denominado como estabilizadores de membrana (anticonvulsivantes) y bloqueadores de receptores NMDA (ketamina), tendría efecto ahorrador de opioides en el período perioperatorio al ser administrados antes de la cirugía. Esto apuntaría a un probable mecanismo preventivo de sensibilización central y a que exista un mecanismo mixto de dolor postquirúrgico que comprende además un componente neuropático importante, en particular en algunas cirugías: mastectomía total, disección axilar, toracotomía, lumbotomía.

Por todo lo anterior, el concepto actual es el de analgesia preventiva, la que comprende toda intervención realizada en el pre, intra y postoperatorio del paciente, de manera de obtener los máximos beneficios de estas, minimizando efectos colaterales, hiperalgesia y cronificación del dolor (Figura 33-3 y 33-4).

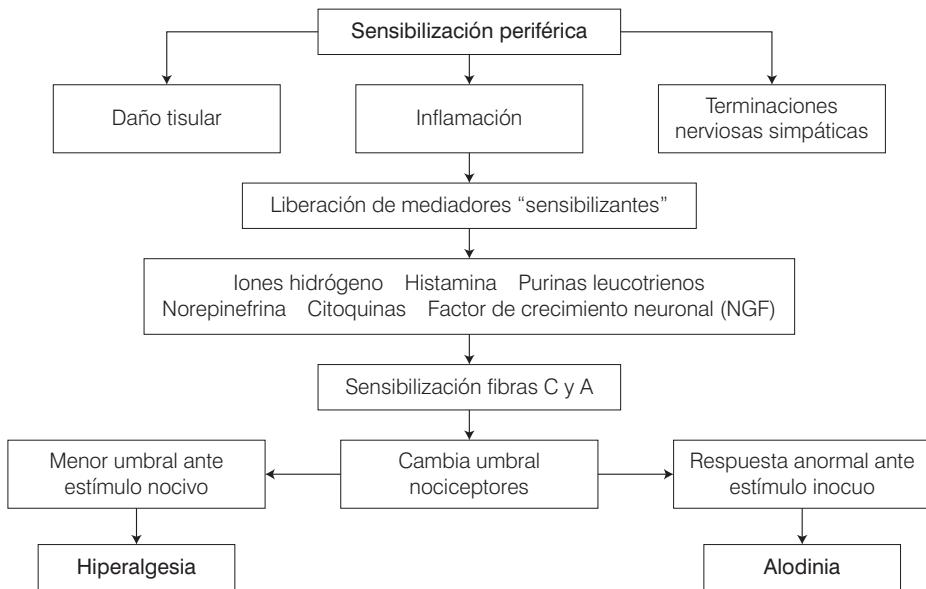
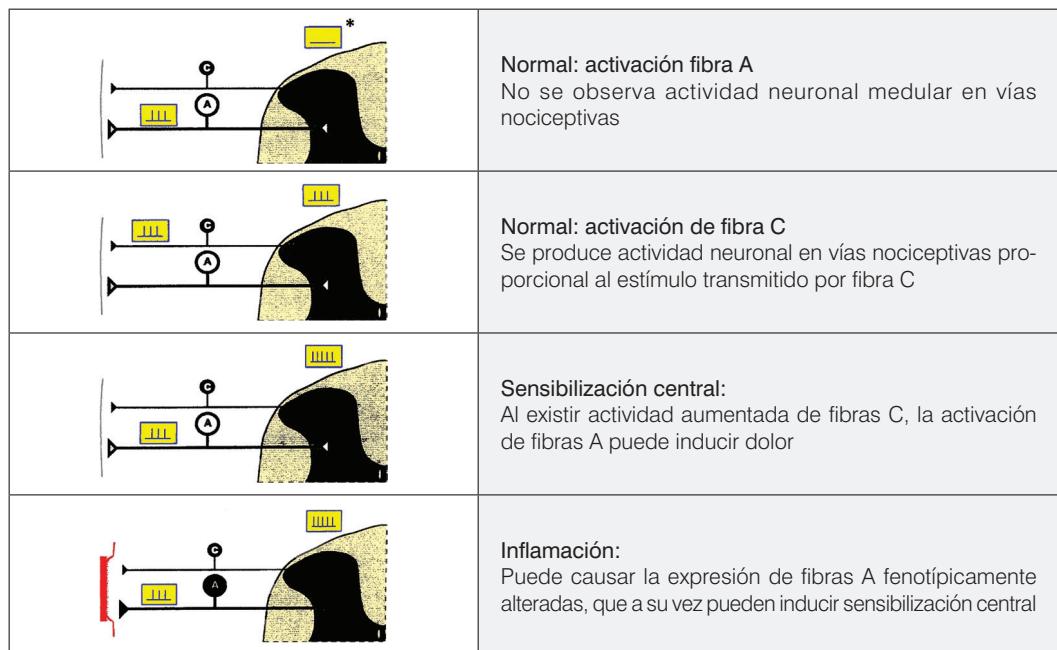
## Drogas utilizadas

**AINE.** Los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINE) actúan a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, tanto a nivel periférico como del sistema nervioso central, con un efecto antiinflamatorio variable.

Sus ventajas en relación a los opioides incluyen principalmente la ausencia de tolerancia y riesgo de adicción, menor sedación, y en combinación con opioides disminuyen los requerimientos de estos (entre 20% y 30%) y sus efectos colaterales (depresión respiratoria). Su potencia es menor que la de los opioides, teniendo un efecto techo, es decir, existe una dosis máxima sobre la cual no se obtiene mayor efecto analgésico.

Su rol en el tratamiento del dolor perioperatorio severo es coadyuvante, pudiendo ser útiles por sí solos para el dolor leve a moderado.

Sus efectos colaterales incluyen hemorragia digestiva, alteraciones de función plaquetaria, broncoespasmo, y a veces asociación con sangrado perioperatorio (por ejemplo, es polémico su uso en cirugía otorrinolaringológica).

**Figura 33-3. Mecanismos envueltos en la sensibilización periférica****Figura 33-4. Mecanismos de sensibilización central**

\* Actividad de neuronas de vías nociceptivas a nivel medular.

Contraindicaciones a su uso son la falla renal, hipovolemia, hiperkalemia, falla hepática severa, preeclampsia, riesgo conocido de hemorragia, broncoespasmo por aspirina e historia de úlcera gastrointestinal. Se debe tener precaución en caso de usuarios de betabloqueo, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, diuréticos, ciclosporina, metotrexate, pacientes diabéticos, mayores de 65 años, con patología vascular, y pacientes sometidos a cirugía cardíaca, hepatobiliar u otra cirugía vascular mayor.

Los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX2 o inducible; Celecoxib, Etoricoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Parecoxib) corresponden a un grupo relativamente nuevo de analgésicos antiinflamatorios no esteroidales que se caracterizan por su selectividad por esta enzima, con lo cual en teoría disminuyen los riesgos asociados a la inhibición de la COX1 (COX constitutiva). A diferencia de los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales tradicionales, no están contraindicados en pacientes con mayor riesgo de sangrado, reacciones broncoespásticas a aspirina ni con historia de úlcera gastrointestinal. Su efecto a nivel renal no es todo lo inocuo que se pensó en un principio. La COX2 se expresa de modo constitutivo en muchos órganos, en particular a nivel del sistema nervioso central y a nivel renal; en este último se han detectado productos derivados de COX2 en células yuxtaglomerulares y epiteliales corticales y medulares, jugando un importante rol en los mecanismos reguladores y adaptativos locales. En pacientes ancianos se ha descrito la aparición de edema y alzas de presión arterial sistólica durante su uso e incluso daño renal grave. En el caso de pacientes hipertensos, se debe monitorizar la presión arterial durante su uso, ya que disminuyen la efectividad del tratamiento antihipertensivo (diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores), debiéndose descontinuar su uso de detectarse alzas de presión arterial por sobre las basales del paciente (Tabla 33-2).

**Paracetamol.** El acetaminofeno o paracetamol carece de actividad antiinflamatoria, pero

constituye un analgésico efectivo y con mínimos efectos colaterales en dosis clínicas. Debiera ser usado de rutina como base de todo tratamiento de dolor agudo.

Su mecanismo de acción está dado por la inhibición de liberación de prostaglandinas, y tendría algún rol en los mecanismos analgésicos relacionados con la serotonina, ambos a nivel espinal; su combinación con los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales tiene efecto supraaditivo.

Su principal y más temido efecto adverso es la hepatitis fulminante, secundaria a una sobredosis de esta droga, por lo habitual al administrar más de 1 g por cada 10 kg de peso corporal en 24 horas por vía oral.

**Tramadol.** Su mecanismo de acción dual está dado por inhibir la recaptación de noradrenalina y serotonina a nivel de las astas dorsales de la médula (donde tienen un rol inhibitorio de la transmisión de las neuronas nociceptivas), además de ser un agonista opioide débil.

No suele usarse como analgésico único, sino en combinación con analgésicos antiinflamatorios no esteroidales o paracetamol. Se prefiere administrar en infusión continua en lugar de bolos endovenoso horarios, para disminuir la incidencia de náuseas y vómitos asociados a su uso.

**Opioides.** Tradicionalmente han sido la droga de primera elección en el manejo del dolor agudo perioperatorio severo. Su mecanismo de acción está dado por su efecto inhibitorio a nivel presináptico de liberación de neurotransmisores desde neuronas de vías nociceptivas e inhibición de conducción postsináptica de ellas, tanto a nivel medular como cerebral.

Su uso debe ser siempre titulado, en dosis pequeñas, a intervalos repetidos, hasta obtener la respuesta analgésica buscada. Monitorizar con cuidado la frecuencia respiratoria y saturación durante su administración, buscando dirigidamente la aparición de depresión respiratoria secundaria a su uso. Otros de sus efectos colaterales incluyen

**Tabla 33-2.** AINE de uso común: vida media y dosificación

Droga	Vida media (horas)	Vía oral		Parenteral	
		Dosis inicial	Máxima diaria	Dosis inicial (EV/IM)	Máxima diaria (EV/IM)
Aspirina	0,2	0,5-1 g	6 g		
Celecoxib	9-15	200 mg	400 mg		
Diclofenaco*	1,1	25-75 mg	200 mg	75 mg/75 mg	150 mg/150 mg
Ibuprofeno	2,1	400 mg	3,2 g		
Indometacina	6	25-75 mg	200 mg		
Ketoprofeno**	1,8	50-100 mg	300 mg	100 mg/100 mg	300 mg/200 mg
Ketorolaco	5,1	10 mg	40 mg	30 mg/30 mg	120 mg/120 mg
Naproxeno	14	275 mg	1.500 mg		
Parecoxib	8			40 mg/-	80 mg/-
Piroxicam	57	20-40 mg	40 mg		
Rofecoxib	17	12,5-25 mg	50 mg		
Tenoxicam	60	20-40 mg	40 mg		

EV: endovenoso; IM: intramuscular.

\* No debe administrarse en bolo endovenoso. Velocidad de infusión mínima de 30 minutos

\*\* No debe administrarse en bolo endovenoso. Velocidad de infusión sugerida de 20 minutos

sedación, la que suele preceder a la depresión respiratoria, prurito, náuseas y vómitos, y retención urinaria (Tabla 33-3).

En el caso de pacientes usuarios crónicos de opioides, se debe tener en consideración que sus requerimientos serán por lo habitual mayores que los de la población "promedio". Se debe tener la precaución de usar agonistas opioides puros, para evitar desencadenar un síndrome de abstinencia o dolor, y evitar el efecto techo al usar agonistas parciales (todos los mencionados en la Tabla 33-3 son agonistas puros). En el caso de ser usuario crónico de un opioide diferente al que utilizaremos para la analgesia perioperatoria, se debe realizar la conversión de la dosis del opioide usado por el paciente de manera crónica y el que se administrará,

considerando la vía de administración de cada uno de ellos.

Precauciones al realizar la conversión de las dosis de opioides:

- Las dosis sugeridas en la Tabla 33-3 son para pacientes no usuarios crónicos de opioides en el contexto del manejo del dolor agudo
- Determinar la dosis total de 24 horas usada con el opioide actual
- Buscar en la tabla la dosis equianalgésica correspondiente a la vía de administración del nuevo opioide
- Se debe usar entre 50% y 60% de la dosis equianalgésica calculada del nuevo opioide (de 10% a 25% en el caso de la metadona), debido a que existe una tolerancia cruzada incompleta entre los distintos opioides

**Tabla 33-3.** Opioides de uso común: duración de analgesia y dosis equianalgésicas

Droga	Duración	Dosis equianalgésicas (mg)*	
		IM	PO**
Codeína	4-6	120	200
Fentanyl	1-2	0,1	–
Hidrocodona	4-6	–	30
Hidromorfona	4-5	1,5-2	7,5
Meperidina	2-4	75	300
Metadona***	4-8	10	20
Morfina	4-6	10	30
Oxicodona	4-6	20	20

\* Dosis equianalgésicas a 10 mg de morfina endovenosa, en paciente virgen a tratamiento con opioides.

\*\* La duración de los tratamientos administrados por vía oral es mayor que por vía parenteral.

\*\*\* La duración del efecto de la metadona aumenta con dosis repetidas debido a su larga vida media (13-100 horas).

- La dosis total nueva calculada se debe dividir en el número de dosis diarias a administrar
- Se debe contar con opioides de rescate durante el período de ajuste de dosis

**Anestésicos locales.** Su empleo queda limitado a los bloqueos de conducción en su amplia gama de posibilidades (neuroaxiales, de troncos nerviosos), a la infiltración de heridas operatorias, y en manos de especialistas, en el diagnóstico diferencial y manejo de dolor neuropático agudo y crónico (lidocaína).

En el caso de su uso peridural, se prefiere su combinación con opioides para disminuir los efectos colaterales de cada uno por separado, mejorando la calidad de la analgesia lograda.

## TÉCNICAS ANALGÉSICAS

### Esquemas de administración de analgesia

**PRN o SOS.** Por la costumbre en su utilización, se han asentado los esquemas de administración

PRN (cuando nace la necesidad) y SOS (si opus sit o “si fuera necesario”).

Estas populares indicaciones pretenden que las drogas analgésicas sean administradas cuando el paciente ya no es capaz de tolerar el dolor. Debiendo ocurrir un proceso más o menos largo, dependiendo cuán fácil sea la obtención del analgésico, para que este llegue al paciente. En ocasiones la respuesta obtenida es la administración de un placebo. La “ventana” de dolor experimentado mientras la analgesia no surte efecto, es responsable de la sensibilización secundaria y de la hiperalgesia correspondiente, lo que se traduce en aumento de los requerimientos de analgesia durante el período que sigue. En otras palabras: se termina necesitando más analgésico para aliviar un dolor intenso que para evitar que este se produzca. El problema es que la mayoría de las veces los pacientes reciben menos analgésico del que necesitan.

La analgesia PRN y SOS suele ser efectiva solo en aquellos pacientes que experimentan dolor de baja intensidad.

**Administración horaria.** Se basa en el conocimiento que se tiene respecto a las características farmacológicas de las drogas analgésicas. Los intervalos de administración son ajustados a los períodos de efectividad analgésica (diferentes de la vida media de eliminación). Por otro lado, la masa de droga es estimada de valores promedios para la población, en los que se integran: la vida media de eliminación, los rangos terapéuticos, característica pondoestatural del paciente, vía de administración de la droga, etcétera.

El esquema horario puede fallar debido a la dificultad para integrar la variabilidad personal que determina los diferentes requerimientos de analgésico y los eventos a los que el paciente pudiera ser sometido, variando desde la inmovilidad a los ejercicios kinésicos intensivos.

Frente a un esquema de este tipo, podemos dividir a los pacientes en tres grupos: el primero, en que se logrará alivio satisfactorio; el segundo, en que el alivio será parcial; y un tercero, en que primarán los efectos de la sobredosificación, algunos de los cuales son indeseables. La distribución de los pacientes en los distintos grupos dependerá de qué tan potente sea nuestro esquema analgésico. A pesar de estas limitantes, este modelo es bastante más efectivo y racional frente a los cuadros de moderada o gran intensidad dolorosa, que los llamados esquemas PRN y SOS.

**Infusión continua.** Con esta forma de administración se busca mantener un nivel plasmático estable del analgésico, dentro del rango terapéutico, mediante la administración de una dosis de carga inicial continuando con una infusión de los requerimientos analgésicos estimados necesarios para 24 horas, evitando la aparición de períodos de dolor por caída de la concentración de la droga. Si bien en términos conceptuales es ideal por disminuir la posibilidad de los efectos adversos de las drogas una vez ajustada la dosis, es precisamente este punto el que evita que sea un método infalible, dada la gran variabilidad de requerimientos entre los pacientes, tanto por sus

características individuales como por la magnitud de la injuria sufrida.

**PCA (analgesia controlada por paciente).** Los sistemas de analgesia controlados por el paciente, desarrollados durante la década de 1970 en Estados Unidos, han permitido solucionar de mejor manera el problema de variación personal del dolor agudo, condición última que dificulta el manejo, debido a la premura con la que debe ser aliviado el dolor.

Este sistema entrega al paciente el control de una máquina o dispositivo que le permite autoadministrar el analgésico necesario para controlar su dolor. Básicamente consiste en una bomba de infusión programable (pudiéndose especificar si dar o no una infusión basal, la dosis del bolo solicitado por el paciente y la latencia entre bolos o *lock out*), con un interruptor que puede operar el paciente para administrarse analgésicos.

Con este sistema analgésico, es posible comprobar que los requerimientos de morfina durante el postoperatorio de histerectomía varían entre 6 y 50 miligramos durante las primeras 24 horas. Esta enorme variabilidad individual sería imposible de controlar con otro método de administración.

Además, estos sistemas cuentan con dos barreras de seguridad:

1. Un tiempo de latencia entre bolos analgésicos liberados (distinto de bolos solicitados), permitiendo al paciente percibir el efecto de un bolo antes de solicitar una segunda dosis.
2. Si por algún motivo el paciente acumulara un excesivo efecto de droga (opioide), la sedación resultante impide que siga demandando nuevas dosis, lo que evita alcanzar niveles tóxicos.

El empleo de este sistema requiere de personal entrenado para controlar de modo periódico a los pacientes (mínimo dos veces al día).

La analgesia controlada por el paciente puede ser utilizada para administrar opioide, analgésicos antiinflamatorios no esteroidales, drogas

coadyuvantes, o para bloqueos de conducción, empleando en estos casos anestésicos locales y opioide.

## Vías de administración

Podemos comentar de manera breve que esta dependerá del plan analgésico elaborado para el paciente, lo que implica haber evaluado la probable intensidad del dolor perioperatorio, la necesidad de movilización precoz del paciente, patología asociada, capacidad de cooperación de este, entre otros. Entre las comúnmente usadas en el período perioperatorio, encontramos:

- Vía oral
- Vía endovenosa
- Vía rectal
- Vía peridural
- Vía intratecal (subaracnoidea)
- A través de catéteres colocados en relación a plexos o troncos nerviosos

La vía intramuscular se evita, por el dolor que provoca la administración del medicamento y por su absorción errática, ya que dependerá de la irrigación del tejido en el cual se inyectó.

La vía endovenosa (ev) sigue siendo de elección para la administración de analgésicos antiinflamatorios no esteroidales, opioídes y tramadol, debido a su comodidad en el período postoperatorio inmediato y por su mayor biodisponibilidad.

Las vías intratecal y peridural son preferidas para pacientes sometidos a grandes cirugías con laparotomías amplias o toracotomías. En el caso de la analgesia intratecal, se utiliza de preferencia morfina por su prolongado efecto analgésico administrado por esta ruta, obteniéndose en promedio 24 horas de alivio, pero requiere mantener al paciente en un servicio con vigilancia continua de saturometría y frecuencia respiratoria (intermedio o UCI) para detectar depresión respiratoria a tiempo (su incidencia es de 1% de los casos). La vía peridural suele ser usada para administrar mezclas de opioide con anestésicos locales.

En cuanto al uso de catéteres para bloqueos de plexos y troncos nerviosos, pueden ser usados con anestésicos locales, mediante el uso de infusions continua, analgesia controlada por el paciente o bolos de rescate. Su empleo se ha extendido tanto a cirugías en pacientes hospitalizados como ambulatorios, en especial en cirugía ortopédica. Las posibilidades de dar analgesia con técnicas de bloqueos regionales son múltiples y extensas de explicar, por lo que son tratadas en un capítulo aparte.

La vía rectal es usada por lo habitual en pediatría, aunque no es exclusiva de esta población, siendo una posibilidad en pacientes en malas condiciones, con trastornos de deglución y sin accesos vasculares.

La vía oral no es utilizada con frecuencia en el postoperatorio inmediato, dejándose su uso para los días siguientes, de modo que el paciente ya no requiera mantener una vía venosa permeable para continuar recibiendo analgésicos.

## RACIONALIDAD DEL USO DE ANALGESIA CONTROLADA POR EL PACIENTE (PCA)

### Ventajas del uso de PCA

**Mejor analgesia y satisfacción del paciente.** Es un hecho demostrado que no existen mayores efectos colaterales con el uso de la analgesia controlada por el paciente comparado con la analgesia convencional.

- **Razones de una mayor satisfacción del paciente:**
  - Mantiene el autocontrol y autonomía
  - Evitan dolor adicional de otras medicaciones
  - Inicio más rápido de la analgesia, disminuyendo su espera
  - Concentraciones plasmáticas más estables comparadas con los opioides intramusculares
  - Titulación de la analgesia por el paciente, cobertura de la variabilidad entre pacientes

- Disminuye la carga de trabajo de enfermería

Todo esto se asocia a una “mejoría del estado psicológico” a medida que el paciente nota que está en “control” de su propia analgesia. La ventaja más importante de este método es la individualización de la terapia. Al parecer no habría ahorro en opioide, como se formuló al inicio. Tampoco existen diferencias con la calidad de la analgesia brindada por opioides epidurales.

En cuanto a la satisfacción del uso de PCAE (epidural) y PCAEV (endovenosa):

- **Comparación PCAE vs. PCAEV:**

- La combinación de bupivacaína + opioide mejora la calidad de la analgesia y reduce los efectos adversos causados por la bupivacaína (bloqueo simpático y motor).
- El efecto analgésico es más completo, al ser capaz de bloquear el dolor incidental, lo que no ocurre de la misma forma con la morfina en analgesia controlada por el paciente endovenosa.
- La analgesia controlada por el paciente endovenosa con morfina es reportada como más satisfactoria por parte de los pacientes, comparada con la morfina epidural, a pesar de que esta última sea mejor evaluada por su calidad de analgesia.
- Al menos un metaanálisis demuestra superioridad de la analgesia controlada por el paciente epidural frente a la analgesia controlada por el paciente endovenosa.

**Efectos sobre la función pulmonar.** La función pulmonar postoperatoria, medida en términos de PEF y CVF, es mejor con el uso de la analgesia controlada por el paciente comparada con las terapias habituales.

Cualquiera sea la vía de administración del opioide después de una cirugía, existe el riesgo de una depresión respiratoria e hipoxemia. La incidencia aproximada es de 0,5% a 1%, independiente

de la vía de administración elegida. Los factores de riesgo de depresión respiratoria son:

- Edad avanzada
- Uso concomitante de hipnóticos o sedantes
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño
- Obesidad mórbida
- Lactantes prematuros durante su período de inmadurez
- Insuficiencia renal (principalmente con morfina por acumulación de su metabolito activo)

**Recuperación más rápida.** El manejo óptimo del dolor con la analgesia controlada por el paciente atenúa la respuesta metabólica al estrés quirúrgico, con mejoría de los parámetros ventilatorios, temperatura corporal y precocidad en la deambulación. Sin embargo, no se ha demostrado la disminución de la estadía hospitalaria.

**Satisfacción del equipo de salud y menor carga asistencial.** Las razones son que se cuida a un paciente cooperador, más satisfecho y menos ansioso, debido a que toma menos tiempo la obtención de analgesia.

**Costo-efectividad.** Algunos estudios muestran que la analgesia controlada por el paciente es más cara que las terapias convencionales, mientras que otros afirman lo contrario. Se ha probado que disminuye el tiempo ocupado por enfermería, permite un óptimo manejo de las drogas y mayor satisfacción del paciente, lo que a la postre la hace costo-efectiva.

### Limitaciones para el uso de PCA

Si bien es cierto que su uso permite individualizar la terapia analgésica, no está exento de problemas:

- Costo del equipo: alrededor de dos mil dólares, más insumos.
- Monitoreo habitual y equipo de salud entrenado: se debe monitorizar el dolor, la sedación y la frecuencia respiratoria para asegurar un efectivo y seguro uso de

la analgesia controlada por el paciente. Se requiere también un entrenamiento continuo del equipo de salud, incluyendo médicos y un equipo del dolor y personal entrenado en caso de emergencias.

- Accidentes relacionados con la técnica: en la actualidad son poco comunes, ya que existen equipos muy seguros:
  - Errores del operador: deficiencia en la programación y preparación
  - Errores del paciente o sus acompañantes
  - Falla de equipo

**Efectos adversos.** Los más habituales son: náuseas, vómitos, sedación, prurito e íleo (inherentes al uso de opioide). Para el manejo de las náuseas, agregamos droperidol al reservorio de droga de la analgesia controlada por el paciente. La coadministración de un analgésico antiinflamatorio no esteroidal disminuye el consumo de opioide, pero esta reducción tiene pocos efectos sobre las náuseas.

**Edad del paciente.** Se emplea como modalidad de analgesia controlada por el paciente a partir de los 5 años, asumiendo que a partir de ese momento son capaces de entender el procedimiento. Los pacientes de edad avanzada y deterioro de sus funciones mentales no poseen ya las habilidades para operar la máquina. En los pacientes incapaces de manejar la analgesia, se puede emplear el sistema en modalidad *nurse control analgesia* (NCA) o analgesia controlada por la enfermera.

Experiencia de nuestra unidad. Nuestra unidad de dolor atiende un número aproximado de mil pacientes al año, todos sometidos a una cirugía mayor. El 58% de ellos reciben analgesia endovenosa y el 42% restante, bloqueos de conducción, la mayoría de ellos epidural. Si se opta por esta última modalidad, se inserta un catéter tratando de acceder al metámero que alcanza la incisión en su punto proximal. Por este motivo, en su gran mayoría se trata de catéteres epidurales torácicos o lumbares altos.

Los esquemas empleados en nuestra unidad de manejo del dolor son:

#### **Analgesia endovenosa:**

- Período de carga: morfina 0,05 mg/kg iv, cada 10 minutos hasta alivio del dolor
- Analgesia controlada por el paciente endovenosa, morfina:
  - Solución fisiológica 250 ml + 50 mg de morfina, bolos de 1 mg, latencia de 8 minutos, sin límite de administración horaria. En el caso específico se programa una latencia de 15 minutos: obesos mórbidos, antecedente de apnea del sueño, etcétera.
  - En la cirugía ginecológica o en pacientes que experimentan náuseas durante la carga, se asocia droperidol 10 mg en la solución de la analgesia controlada por el paciente (0,04 mg/ml).
  - En los pacientes en quienes se desea evitar el uso de morfina (pacientes intervenidos de vía urinaria, cólico biliar durante la carga con morfina), se emplea meperidina (500 mg/250 ml), administrándose en bolos de 10 mg.

#### **Analgesia epidural:**

- Durante el despertar de la anestesia en pabellón se administra una dosis de carga por el catéter epidural.
- Si la analgesia es satisfactoria, se inicia la analgesia controlada por el paciente.
- Si resultara ser incapaz de aliviar el dolor o tuviera un bajo nivel alcanzado, se administra un bolo mayor de anestésico: 7 o 10 ml de bupivacaína. Una vez comprobada la utilidad del catéter, se instala la analgesia controlada por el paciente, con la siguiente programación:
  - Solución fisiológica 250 ml conteniendo bupivacaína 300 mg (0,12%) + fentanyl 500 mcg (2 mcg/ml).
  - Catéter alto y bloqueo efectivo con 10 ml de dosis de carga: se programa una infusión de 5 ml/hora y bolos de 5 ml con un período de latencia de 20 minutos.

- Catéter relativamente bajo: se programa bolos de 7 o 10 ml, con latencia de 20 minutos, sin infusión continua.

La monitorización de los niveles de sedación, frecuencia respiratoria y oximetría de pulso, es mantenida durante tres horas antes de proceder al traslado del paciente a su sala.

La meta es lograr una escala visual análoga de reposo < 3 y una escala visual análoga dinámica < 5 (la que se evalúa pidiendo al paciente toser.)

La permanencia promedio de la analgesia controlada por el paciente es de 24 horas para cirugía ginecológica y cirugía biliar, y de 48 a 72 horas para la gran cirugía digestiva y torácica.

En la cirugía traumatológica se mantiene por tiempo más prolongado en los casos que se indica movilización pasiva o activa de las extremidades o en pacientes que son intervenidos repetidamente.

El retiro de analgesia controlada por el paciente se realiza en forma gradual durante el segundo día, suprimiendo la infusión y continuando con bolos de analgesia. Además, se inicia la infusión de un opiáceo débil como tramadol en infusión intravenosa continua u oral en su forma de liberación prolongada.

Siempre que no exista alguna contraindicación formal, se asocia a la analgesia controlada por el paciente un analgésico antiinflamatorio no esteroidal en régimen de administración horaria. La asociación de drogas coadyuvantes (a-2 agonistas, bloqueadores de NMDA y otros) permite potenciar el efecto analgésico y reducir los requerimientos de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, opioide y anestésicos locales.

Las náuseas se tratan con antieméticos endovenosos: droperidol u ondansetron en las dosis habituales. La retención urinaria no constituye un problema mayor, ya que la mayoría de los pacientes emplean sonda vesical por períodos mayores de 48 horas. En caso de presentarse una retención urinaria, esta debe ser prontamente tratada.

En algunos pacientes se utilizan con bastante éxito los bloqueos regionales de conducción en dosis única, entre ellos: bloqueos caudales en

cirugía pediátrica, bloqueos de nervios ilioinguinales en cirugías de hernia o apéndice, bloqueos de nervio femorocutáneo en cirugía de cadera, bloqueos femorales en cirugía de rodilla, de nervios intercostales en cirugía de tórax. Además, existe la posibilidad de realizar bloqueos continuos deplexos y nervios periféricos mediante la instalación de catéteres, en particular en el caso de cirugía de extremidades (bloqueo de plexo braquial continuo, plexo lumbar, femoral y ciático), y una gran gama de otras técnicas de anestesia regional que sería largo de detallar. Los bloqueos de punción única suelen prolongarse menos de 24 horas, pero se les describe un efecto analgésico más prolongado, que se traduce en una disminución del requerimiento de analgésico en los días que siguen a la cirugía, constituyendo un efecto analgésico *preemptive* de los bloqueos de conducción.

## EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS COLATERALES Y COMPLICACIONES

La farmacoterapia y técnicas analgésicas usadas no están exentas de complicaciones y efectos colaterales. Aquí citaremos los más relevantes:

### Evaluación de náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos son los eventos que, junto al dolor, causan el máximo estrés en pacientes postoperados. La intensidad de estos puede ser medida en términos de su frecuencia (número de episodios que se desencadenan) o magnitud (sensación de nauseabundo, arcadas y vómitos). El grado de malestar puede ser cuantificado mediante la ejecución de una escala visual análoga ajustada al síntoma en cuestión.

Es importante determinar las circunstancias en que se desencadenan estos eventos: cambios de posición, ingestión de alimentos, dolor, administración de fármacos parenterales.

Con frecuencia las náuseas pueden ser provocadas por la administración de antibióticos (cefalosporinas, metronidazol), lo que puede ser evitado mediante la inyección intravenosa lenta (en 20 minutos) de ellos.

## Evaluación del bloqueo motor

El bloqueo motor ocurre en pacientes que son tratados mediante bloqueos regionales con anestésicos locales; entre estos, los que comprometen la función de las extremidades inferiores son los más conflictivos. Atentan contra la deambulación precoz y pueden ser causa de accidentes, en especial aquellos que comprometen de modo selectivo la función de algunos músculos (por ejemplo, el bloqueo femoral). El grado de bloqueo motor de extremidades inferiores puede ser evaluado mediante la escala de relajación muscular propuesta por Bromage (Tabla 33-4). En otros casos (por ejemplo, bloqueo motor de extremidad superior por un bloqueo de plexo braquial) se debe describir cuáles articulaciones moviliza y contra qué carga: no mueve, mueve solo en el plano, levanta sin carga, levanta contra carga mínima, levanta contra carga máxima.

## Evaluación de la sedación

La sedación en el período perioperatorio es multifactorial (uso preoperatorio de sedantes e hipnóticos; efecto residual de drogas anestésicas; opioides administrados pre, intra o postoperatoriamente; entre otros). Independiente de su etiología, esta dificulta la evaluación del dolor, ya que compromete la capacidad del paciente para reportarlo. Recordar: un paciente que no se queja no necesariamente está sin dolor, por esto se deben buscar de forma activa dolor y sedación para su oportuno diagnóstico y tratamiento.

Además, constituye el síntoma que suele preceder a la depresión respiratoria clínica en pacientes que reciben opioide, e interfiere con el uso adecuado de sistemas de la analgesia controlada por el paciente (ver más adelante). Siempre se debe hacer su diagnóstico etiológico.

Puede cuantificarse mediante una escala de cinco niveles (de 0 a 4) (Tabla 33-5).

**Tabla 33-4. Escala de Bromage**

Grado 1	Bloqueo completo	Incapaz de mover pies y rodillas (ninguna articulación)
Grado 2	Casi completo	Capaz de mover los pies (mueve tobillos)
Grado 3	Parcial	Puede mover rodillas y pies (flectar rodillas)
Grado 4	Ninguno	Flexión completa de rodillas y pies (flectar caderas)

**Tabla 33-5. Evaluación de sedación**

Puntaje	Estado de conciencia del paciente
0	Despierto
1	Somnoliento, despierta a la voz
2	Requiere estímulo táctil para despertar, vuelve a dormirse
3	Necesita estímulo doloroso para despertar, pero vuelve a dormir
4	No despierta con estímulo doloroso (paciente en coma)

## Evaluación de depresión respiratoria

Como dijimos antes, suele estar precedida por sedación del paciente.

La depresión subclínica del centro respiratorio puede ocurrir incluso con pequeñas dosis de opioides (disminución de sensibilidad al CO<sub>2</sub>, sin caer en franca bradipnea ni desaturación). En el caso de la depresión respiratoria clínica, esta se presenta en forma de bradipnea con conservación del volumen corriente. Las pausas ventilatorias pueden llegar a ser muy prolongadas, hasta convertirse en apnea.

Se habla de depresión respiratoria clínica cuando la frecuencia respiratoria es menor o igual a 9 ventilaciones por minuto, pero la frecuencia mínima aceptable está en función del compromiso postoperatorio de los volúmenes pulmonares. Así, en pacientes con disminución de la capacidad residual funcional (CRF) después de una cirugía abdominal, es posible que una frecuencia de 12 respiraciones por minuto sea intolerable desde el punto de vista fisiológico, y lo mismo ocurre si existe alguna condición que eleve la tasa metabólica por sobre lo normal. Se aconseja evaluar los gases arteriales o al menos la oximetría de pulso para decidir la conducta a seguir.

Indagar por la asociación con otras drogas depresoras, capaces de actuar en términos sinérgicos con los opioide: benzodiacepinas, narcóticos, neurolépticos y efecto residual de halogenados y otros opioide intraoperatorios.

## Evaluación de retención urinaria

La pérdida del reflejo miccional, la relajación del músculo detrusor y la hipertonia del esfínter vesical son las causas de retención urinaria más frecuentes en el contexto del manejo del dolor. Si a esto se suma una sobredistensión de la vejiga, el cuadro se complica aún más. Debe evaluarse la presencia de globo vesical y adoptarse una conducta enérgica, lo que significa realizar extracciones periódicas de orina o instalar una sonda permanente.

## RECOMENDACIONES PARA PRACTICAR UNA ANALGESIA SEGURA

1. Utilizar esquemas balanceados: diferentes drogas o procedimientos que se complementen, para obtener una mejor cobertura de los distintos mecanismos o vías de conducción de dolor involucrados. Esto permite reducir dosis y efectos colaterales de los analgésicos.
2. Ajustar los esquemas a las características farmacológicas de las drogas a usar: distribución, biodisponibilidad, vía metabólica, tiempos de inicio y de acción, efectos colaterales.
3. Dirigir los esquemas a los aspectos clínicos envueltos en el caso: necesidad de deambular, terapia kinésica, manejo de secreciones bronquiales, existencia de dolor distinto al de la cirugía, etcétera.
4. Emplear los sistemas de analgesia controlada por el paciente solo en pacientes capaces de comprenderlos y utilizarlos de manera adecuada. En los que no pueden hacerlo, optar por analgesia controlada por la enfermera (nurse control analgesia) o indicar esquemas horarios de administración de analgésicos.
5. Implementar un buen sistema de registro para efectividad de manejo y de las complicaciones (depresión respiratoria, náuseas y vómitos, retención urinaria, bloqueo motor no deseado).
6. Crear un sistema de alerta para detección y aviso. Entrenar al personal de sala para efectuar la evaluación del grado de sedación y frecuencia respiratoria.
7. Implementar un régimen de visitas de control a los pacientes hospitalizados que sean tratados por la unidad de manejo de dolor. Se aconseja un mínimo de dos visitas diarias.
8. Contar con algún sistema que permita dar atención en horarios nocturnos y festivos.

## Lecturas recomendadas

- ASA. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting (Oct 2003): [# acute](http://www.asahq.org/publicationsAndServices/practiceparam.htm)
- ASA. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting. *Anesthesiology*. 2004; 100: 1573-1581.
- Benzon H. Essentials of pain medicine and regional anesthesia.
- Block B, Liu S, Rowlingson A, Cowan A, Cowan J, Wu C. Efficacy of postoperative epidural analgesia, a meta-analysis. *JAMA*. November 12, 2003; 290 (18).
- Brune K. COX-2 Inhibitors and the Kidney: A word of caution. *Pain Clinical Updates*, Vol. XI, N° 4: <http://www.iasp-pain.org/PCUOpen.html>
- Büttner W, Finke W. Analysis of behavioural and physiological parameters for the assessment of postoperative analgesic demand in newborns, infants and young children: a comprehensive report on seven consecutive studies. *Paediatric Anaesthesia*. 2000; 10: 303-318.
- Department of Veterans Affairs, Office of Quality and Performance: Clinical Practice Guidelines: <http://www.oqp.med.va.gov/cpg/cpg.htm>
- Eccleston C. Role of psychology in pain management. *Br J Anaesth.* 2001; 87: 144-152.
- Guerrero M, González J, Lacassie H. Dolor, aspectos básicos y clínicos. Santiago: Ed. Universidad Católica de Chile; 2004.
- Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. McGraw-Hill.
- IASP. Pain 1999 - An Updated Review.
- IASP. Pain 2002 - An Updated Review.
- Kalso E. Biomarkers for pain. *Pain*. 2004; 107: 199-201.
- Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth.* 2001; 87: 62-72.
- Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatric Anesthesia*. 1995; 5: 53-61.
- Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth.* 2001; 87: 36-46.
- Macintyre PE, Brian Ready L. Acute Pain Management, a practical guide. 2nd ed. W. B. Saunders.
- Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth.* 2001; 87: 88-98.
- Mannion R. J., Woolf C. J.; Pain Mechanisms and management: A central perspective. *The Clinical Journal of Pain*. Vol. 16, N° 3, Supplement 2000, S144-S156.
- Miller R. Anesthesia. 5th ed. Vol 2. Chap 69: Acute perioperative pain.
- Pogatzki-Zahn EM, Rawal N. From preemptive to preventive analgesia. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2006; 19: 551-555.
- U.S. Food and Drug Administration Home Page: <http://www.fda.gov/>.
- Wall, Melzack. Textbook of pain. 5rd ed.
- Wheatley RG, Schug SA, Watson D. Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth.* 2001; 87: 47-61.
- Wiener S. Differential diagnosis of acute pain by body region.

## Capítulo 34

# PARO CARDÍACO

RODRIGO A. MONTAÑA R.

El paro cardíaco se puede definir como la detención de la circulación y la ventilación efectiva, que lleva a un daño orgánico irreversible y muerte, de no mediar una intervención externa, en alguien que no se espera que muera.

La detención del flujo sanguíneo, independiente de la causa, produce un daño orgánico secundario.

La definición sugiere que antes de reanimar, se debe evaluar que el paro cardíaco no sea la evolución natural de la enfermedad y los deseos expresados en vida por el paciente respecto a ser reanimado.

En Estados Unidos, al menos 424.000 personas sufren un paro cardíaco cada año, y solo 10% de ellas sobreviven. En el mundo la incidencia del paro cardíaco extrahospitalario va de 20 a 140 por 100.000 pacientes.

En Chile, no hay registro nacional de paro cardíaco o muerte por paro. Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), el 2012 murieron 6.073 personas por infarto agudo del miocardio, 326 por otras arritmias y 41 por muerte súbita. En un total de 98.801 defunciones, 13.798 de ellas son causadas por enfermedades del sistema circulatorio. Estas cifras solo dan una idea del problema en nuestro país.

Se puede encontrar en la literatura médica la clasificación de paro cardíaco extrahospitalario e intrahospitalario, o separado por arritmia inicial:

- Fibrilación ventricular (FV)
- Taquicardia ventricular sin pulso (TVSP)
- Actividad eléctrica sin pulso (AESP)
- Asistolia

O para simplificar, como desfibrilable (FV o TVSP) o no desfibrilable (AESP o asistolia).

Las causas son numerosas, aunque la cardíaca o por arritmias es la más frecuente de paro cardíaco extrahospitalario en adultos sin trauma.

El grupo de riesgo incluye a pacientes entre los 50 y 70 años, y es más común en hombres.

En 29% de los casos evaluados por personal médico, se presenta como una fibrilación ventricular o una taquicardia ventricular sin pulso. Es en este grupo en el que se reporta la mayor sobrevida (31,7%).

En el paro intrahospitalario no asociado a anestesia, los pacientes son mayores, con patología agregada. Las formas de presentación más comunes son asistolia y actividad eléctrica sin pulso, por lo cual la sobrevida es peor (0 a 29%).

La sobrevida global reportada va de entre 2% a 11%.

## LA CADENA DE SOBREVIDA

Concepto que plantea la necesidad de organizar la reanimación cardiopulmonar en una secuencia simple, reproducible, fácil de aprender y enseñar.

## 1. Reconocer el paciente que no responde y pedir ayuda y el desfibrilador

Se refiere a establecer el diagnóstico de paro cardíaco lo más rápido posible. Al encontrar un paciente que no responde, se debe comprobar que está inconsciente hablándole y tocándolo. Luego se debe verificar la presencia de ventilación efectiva, observando el tórax. Se puede evaluar la presencia de pulso carotídeo o femoral por 10 segundos.

Una vez establecido el diagnóstico, se debe solicitar ayuda y el desfibrilador antes de iniciar la reanimación cardiopulmonar básica. En los niños esta se debe iniciar por 60 segundos antes de pedir ayuda.

## 2. Reanimación cardiopulmonar básica precoz

La reanimación cardiopulmonar básica precoz se refiere al masaje cardíaco externo o compresiones, a las maniobras de despeje de la vía aérea superior, ventilación a presión positiva (boca a boca, boca a máscara o bolsa a máscara, con o sin oxígeno suplementario) y la desfibrilación con desfibriladores externos automáticos.

Se recomienda una secuencia C-A-B (del inglés, *Chest compressions, Airway, Breathing*), es decir, en primer lugar compresiones torácicas, luego el despeje de la vía aérea y la ventilación asistida. Se recomienda en ese orden con la intención de minimizar el tiempo que el paciente no recibe las compresiones que generan flujo sanguíneo a los órganos nobles.

El masaje cardíaco externo se sugiere realizar en la mitad inferior del esternón, deprimiendo el tórax 5 cm, a una frecuencia de al menos 100 compresiones por minuto, con relajación completa del tórax luego de la compresión.

El despeje de la vía aérea superior comprende la hiperextensión de la cabeza, apertura bucal y tracción hacia delante de la mandíbula.

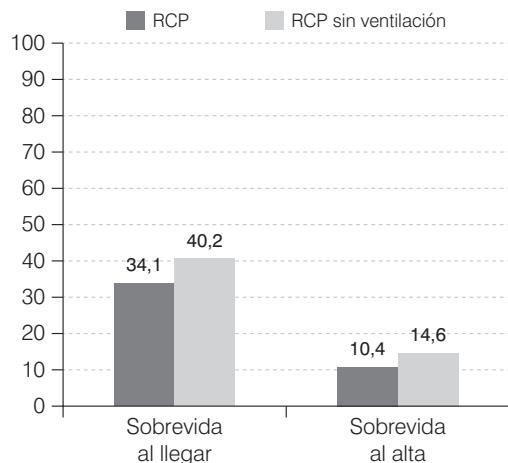
La sugerencia es ventilar con un volumen aproximado de 600 ml, o que permita la mínima expansión torácica visible, insuflado en un segundo.

La reanimación cardiopulmonar básica se debe realizar en una secuencia de 30 compresiones torácicas por dos ventilaciones, con uno o dos reanimadores, en ciclos de 2 minutos o 5 combinaciones de 30 compresiones por dos ventilaciones. Se debe cambiar de reanimador a cargo de las compresiones cada 2 minutos.

**Reanimación cardiopulmonar básica sin ventilación.** En pacientes en paro cardíaco reanimados por personal no médico, si el tiempo de respuesta de los servicios de rescate domiciliario es corto, es igual de efectiva la reanimación cardiopulmonar básica con compresiones torácicas solo (sin ventilación), comparada con la RCP tradicional. Sin embargo, si los reanimadores son personal con entrenamiento médico, la recomendación es realizar compresiones y ventilación (Figura 34-1).

Hoy el foco está puesto en realizar una reanimación cardiopulmonar de alta calidad en todos los pacientes.

**Figura 34-1. Porcentaje de sobrevida al llegar a un centro hospitalario hasta el alta\***



\* Pacientes en paro cardíaco extrahospitalario, comparando reanimación cardiopulmonar (RCP) con y sin ventilación.

### **Reanimación cardiopulmonar de alta calidad.**

Tiene cinco componentes:

1. **Minimizar las interrupciones en las compresiones:** para oxigenar de modo adecuado los tejidos durante el paro, se deben maximizar las compresiones que se realizan. La recomendación es que al menos 80% del tiempo total se debe realizar las compresiones. Es lo que se llama la proporción o fracción de la proporción o fracción de compresiones cardíacas/tiempo total de reanimación cardiopulmonar.
2. **Realizar compresiones a la frecuencia adecuada:** la recomendación actual es entre 100 y 120 compresiones por minuto. Valores bajo y sobre ese rango han sido asociadas con menos éxito en la recuperación del paro cardíaco.
3. **Efectuar compresiones con la fuerza recomendada:** las compresiones generan flujo sanguíneo que permite entrega de oxígeno y energía al cerebro y corazón. La recomendación actual de una profundidad de 5 cm de depresión del tórax se relaciona con más éxito de la desfibrilación y la recuperación del pulso de perfusión. Por otro lado, profundidades de menos de 38 mm se asocian con menos recuperación del paro cardíaco y menos sobrevida.
4. **Permitir la reexpansión torácica:** cuando el reanimador que realiza las compresiones no permite que el tórax se reexpanda luego de una compresión torácica, disminuye el flujo sanguíneo al corazón, el retorno venoso y el débito cardíaco. Por otra parte, estudios en humanos muestran que la mayoría de los reanimadores se apoyan en el tórax entre las compresiones y no permiten la reexpansión torácica completa. Es por esto que permitir la reexpansión torácica completa después de cada compresión es

un objetivo muy importante a conseguir en cada reanimación.

5. **Evitar la ventilación excesiva:** la entrega de oxígeno es esencial en la reanimación cardiopulmonar, pero el momento en que la ventilación debe ser iniciada no está claro y depende de la causa (arritmias vs. asfixia). Cuando un paro cardíaco por arritmias ocurre, el contenido de oxígeno en la sangre es suficiente durante la reanimación cardiopulmonar inicial, dado que el flujo sanguíneo generado por las compresiones es 30% del normal y las demandas metabólicas son bajas, por lo que una reanimación cardiopulmonar de alta calidad puede hacer circular sangre oxigenada los primeros minutos.

La investigación en animales y humanos sugiere que en los pacientes en paro cardíaco cuya causa no es la asfixia, la reanimación cardiopulmonar sin ventilación puede ser apropiada al inicio. Cuando la causa es asfixia, los resultados de sobrevida son mejores cuando la reanimación incluye compresiones cardíacas y ventilación asistida.

El objetivo de la ventilación asistida durante la reanimación cardiopulmonar es entregar suficiente oxígeno sin alterar la perfusión. La ventilación a presión positiva reduce la presión de la perfusión coronaria durante la reanimación cardiopulmonar y la ventilación sincronizada, cuando se ventila sin un dispositivo de vía aérea avanzada, requiere interrumpir las compresiones, lo que disminuye la proporción de compresiones/tiempo total de reanimación cardiopulmonar. Por otro lado, la ventilación excesiva, ya sea por frecuencia o por volumen, es común durante la reanimación. Es por esto que se recomienda limitar la ventilación a presión positiva a menos de 12 insuflaciones por minuto y con un volumen limitado a la mínima expansión visible del tórax. Cuando el paro cardíaco no tiene como causa la asfixia, durante los primeros minutos la

reanimación cardiopulmonar puede ser solo con compresiones torácicas.

### 3. Desfibrilación rápida

La fibrilación ventricular ocurre de modo secundario a la despolarización y repolarización al azar del miocardio, asociada a múltiples vías de reentrada, lo cual resulta en un corazón que no se contrae de forma efectiva. La desfibrilación eléctrica despolariza todo el miocardio, produciendo una asistolia transitoria, lo cual da oportunidad para que el nódulo sinusal reasuma su actividad normal y comande la despolarización sincronizada del corazón, logrando una contracción efectiva.

La desfibrilación precoz ha demostrado ser el mayor determinante de sobrevida, la probabilidad de sobrevida al alta cae entre 7% y 10% por cada minuto que pasa entre el momento del paro cardíaco en FV o TVSP y la primera desfibrilación.

En el medio extrahospitalario, por lo general contamos con desfibriladores bifásicos,automáticos.

La evidencia actual se inclina muy fuerte por el uso de desfibriladores externos bifásicos automáticos o DEA, ojalá utilizados por personal entrenado, lo antes posible, para así aumentar la sobrevida.

Si el paro cardíaco ha sido presenciado, se debe iniciar la reanimación cardiopulmonar y aplicar el desfibrilador externo automático en

cuanto esté disponible. Si el paro cardíaco no es presenciado, no hay acuerdo respecto de si es beneficioso completar 2 minutos de reanimación cardiopulmonar antes de aplicar el desfibrilador y la desfibrilación si está indicada.

### 4. Soporte vital avanzado efectivo

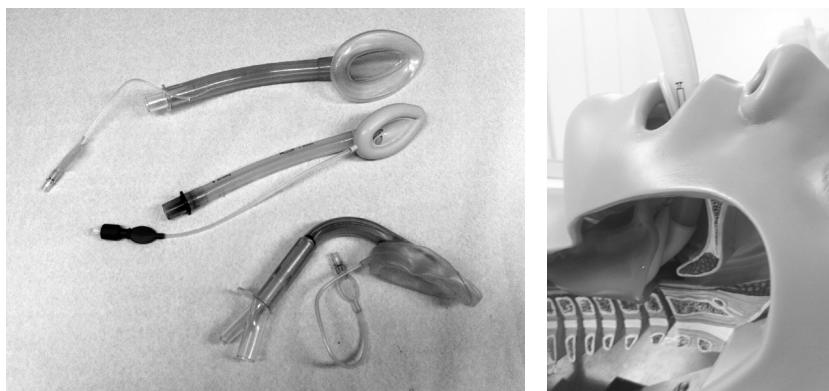
Se refiere al manejo definitivo de la vía aérea, la desfibrilación, el acceso endovenoso y el uso de drogas.

- **Vía aérea:** la recomendación actual es utilizar de preferencia un tubo endotraqueal con manguito inflable, pero es aceptable el uso de otros dispositivos de control de la vía aérea, como la máscara laríngea, el tubo laríngeo, el combitubo y otros similares (Figura 34-2).

Si la elección es la intubación endotraqueal, la habilidad crítica del reanimador es determinar con seguridad cuándo el tubo está en la tráquea, para lo cual se sugiere el correcto entrenamiento del reanimador y el uso de detectores de CO<sub>2</sub> en inspiración. La ventilación se debe realizar con oxígeno suplementario siempre que sea posible y el dispositivo de control de la vía aérea se fijará de manera segura al paciente.

- **Desfibrilación:** en la actualidad se usan desfibriladores mono y bifásicos que se

**Figura 34-2.** Máscaras laríngeas y su posicionamiento



diferencian en la forma de la onda de energía que entregan. Los desfibriladores bifásicos permiten aplicar una cantidad de energía menor, con igual efectividad, pero con menos disfunción miocárdica posdesfibrilación. Los desfibriladores pueden ser también manuales o automáticos, dependiendo de si son capaces de analizar presencia de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso (TVSP) y recomendar descarga o descargar de modo automático.

En el medio intrahospitalario, por lo general contamos con desfibriladores monofásicos, manuales.

Las dosis de energía recomendadas son 360 joules, si el desfibrilador es monofásico, y entre 150 y 200 joules, si es bifásico, dependiendo de la recomendación del fabricante. Si el paro cardíaco ha sido presenciado, se recomienda iniciar la reanimación cardiopulmonar y desfibrilar en cuanto el desfibrilador esté disponible. Si el paro cardíaco no es presenciado, no hay acuerdo respecto si es beneficioso completar 2 minutos de reanimación antes de realizar la desfibrilación si está indicada.

- **Acceso endovenoso:** el acceso endovenoso se debe obtener en venas periféricas, idealmente en los pliegues antecubitales. Si existen vías venosas centrales, utilizarlas, si no intentar establecer acceso venoso central durante la reanimación. Cada vez que se infunde una droga, se debe levantar la extremidad y “empujar” con un bolo de 20 ml de suero fisiológico, para asegurar su llegada a la circulación central.

La vía intraósea es adecuada y tan buena como la vía intravenosa periférica.

#### Drogas:

- **Epinefrina (adrenalina):** agonista  $\alpha$  y  $\beta$ . Sus efectos adrenérgicos aumentan el flujo sanguíneo cerebral y miocárdico durante la reanimación cardiopulmonar.

La dosis recomendada es 1 mg iv, cada 3 a 5 minutos. Se ha encontrado mayor retorno de circulación espontánea, pero ninguna diferencia en sobrevida al alta.

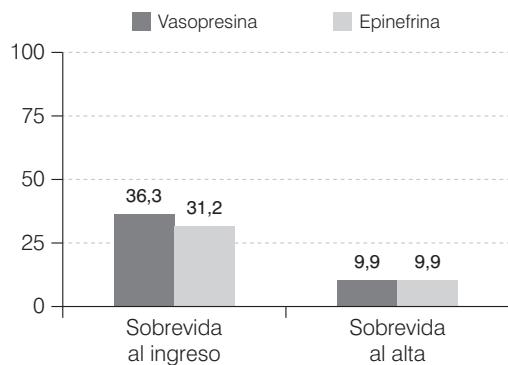
Se supone que las dosis altas de epinefrina podrían provocar mayor disfunción miocárdica posresuscitación. Es por esto que la recomendación actual es 1 mg iv.

- **Vasopresina:** la hormona antidiurética natural en dosis suprafisiológicas actúa como vasoconstrictor periférico no adrenérgico, a través de la estimulación directa de los receptores  $V_1$  en el músculo liso. Sus efectos secundarios son los siguientes: palidez de piel, náusea, cólicos intestinales, deseo de defecar, broncoconstricción y contracciones uterinas.

Su vida media es 10 a 20 minutos.

La evidencia actual sugiere que la vasopresina es efectiva en favorecer el retorno del pulso de perfusión en el paro cardíaco extrahospitalario, y en aumentar la sobrevida al alta, de modo notable en los pacientes con asistolia. La recomendación actual es usar vasopresina 40 unidades iv, por una sola vez, como una alternativa a la epinefrina como primera droga en todos los ritmos iniciales de paro cardíaco (Figura 34-3).

**Figura 34-3.** Porcentaje de sobrevida de pacientes, al comparar el uso de vasopresina y epinefrina en la reanimación



- **Atropina:** revierte la disminución de la frecuencia cardíaca, la resistencia vascular sistémica y la presión arterial mediada por la acetilcolina. No existe una evidencia para recomendarla en ningún ritmo inicial de paro cardíaco.
- **Amiodarona:** antiarrítmico de “amplio espectro”, útil para tratar arritmias auriculares y ventriculares. La recomendación actual es en paro por fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso, refractario a desfibrilación o que recurre luego de una desfibrilación. Se emplea una dosis única en bolo de 300 mg, diluido entre 20 y 30 ml de suero fisiológico o glucosado. Los efectos secundarios son hipotensión y bradicardia.
- **Lidocaína:** anestésico local amino-amida, clásicamente utilizado para la prevención y tratamiento de la ectopia ventricular, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular, en particular durante un infarto miocárdico. En la actualidad su uso no tiene soporte claro en la evidencia.

#### **Monitorización durante reanimación cardio-pulmonar.**

Cuando hay un dispositivo avanzado de vía aérea instalado, el análisis de la capnografía permite evaluar la calidad de la reanimación cardiopulmonar, reconocer a los pacientes con mal pronóstico y determinar cuándo aparece un pulso de perfusión, es decir, cuándo un paciente se recupera del paro cardíaco.

Medir el CO<sub>2</sub> de fin de inspiración (et CO<sub>2</sub>) es una manera de medir en forma no invasiva el débito cardíaco generado por la RCP, si la ventilación es constante. Además existen evidencias de que valores de etCO<sub>2</sub> más altos, se asocian con más éxito de la RCP. Si las maniobras de RCP no logran mantener un etCO<sub>2</sub> mayor a 10 mmHg, la posibilidad de recuperación del pulso es escasa. Se sugiere tratar de lograr un etCO<sub>2</sub>

mayor a 20 mmHg. La recomendación actual es usar medición de CO<sub>2</sub> de fin de inspiración si es posible, para determinar con seguridad la intubación endotraqueal, evaluar la calidad de la reanimación cardiopulmonar y tener una señal precoz de retorno de circulación espontánea.

#### **5. Cuidados integrados post paro cardíaco**

De modo excepcional se logra un paciente despierto, reactivo y con respiración espontánea, para el cual basta la monitorización, el oxígeno suplementario y trasladado a una unidad de cuidado intermedio.

Lo habitual es un paciente con pulso espontáneo, en *shock* cardiogénico o distributivo por síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés), con compromiso de conciencia, ritmo respiratorio irregular y alteraciones del ritmo cardíaco de todo tipo.

El objetivo de la fase posresuscitación es re establecer por completo la perfusión regional y tisular.

**Cardiovascular.** Complete la evaluación, examen físico, electrocardiograma de 12 derivaciones, enzimas cardíacas seriadas.

- Monitorización invasiva según la gravedad del paciente.
- Determine la causa (Tabla 34-1), descarte un infarto al miocardio, evalúe la terapia de reperfusión coronaria si está indicada.
- Trate la hipotensión para lograr una presión arterial sistólica de 100 mmHg, con volumen y vasoactivos.
- Mantenga el antiarrítmico con el cual recuperó el pulso.
- Traslade a una unidad de cuidado intensivo, monitorizado, con oxígeno y equipo de reanimación completo, incluyendo desfibrilador.

**Neurológico.** Optimizar la presión arterial y bajar la presión intracraniana si hay evidencias de un edema cerebral. Manejar la posición de

**Tabla 34-1.** Causas de paro cardíaco

Hipovolemia	Trauma
Hipotermia	Trombosis coronaria (infarto)
Hydrogeniones (acidosis)	Tromboembolismo pulmonar
Hipo/hiper potasemia	Neumotórax a tensión
Hipoxemia	Tabletas (intoxicación)
Hipoglicemia	Tamponamiento cardíaco

la cabeza, prevenir la fiebre y las convulsiones, sedación y analgesia para el paciente intubado y en ventilación mecánica.

Hipotermia moderada ( $34^{\circ}\text{Celsius}$ ) por 24 horas para el paciente en coma ha demostrado una mejor evolución neurológica y una sobrevida mayor a seis meses.

**Respiratorio.** Evaluación completa, descarte neumotórax, mala posición del tubo traqueal, edema pulmonar cardiogénico, neumonía aspirativa y síndrome de distrés respiratorio agudo.

Instale soporte ventilatorio adecuado a los requerimientos del paciente.

Límite la fracción inspirada de oxígeno a la necesaria para  $\text{SpO}_2$  mayor a 94%.

La hipocarbia derivada de la hiperventilación es nociva y debe ser evitada, excepto en los casos de herniación cerebral e hipertensión pulmonar.

**SIRS y shock séptico.** El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica puede ser desencadenado por variadas injurias, dentro de las cuales se encuentra el paro cardíaco.

Luego de una resucitación prolongada, aparece sepsis y shock séptico, para lo cual se debe instalar el tratamiento antibiótico adecuado y la terapia de soporte necesaria para cada órgano.

## PRONÓSTICO DESPUÉS DE LA REANIMACIÓN

No hay signo clínico neurológico que permita predecir un pronóstico antes de 24 horas. Cuando no hay hipotermia, hipotensión, uso de sedantes ni relajantes musculares, la ausencia de reflejos pupilares y corneales a las 72 horas predice mal pronóstico.

## PARO CARDÍACO EN LA EMBARAZADA

El paro cardíaco en la embarazada es una entidad poco frecuente. Se ha reportado una incidencia de entre 1 en 20.000 y 1 en 30.000. En Estados Unidos, un reporte reciente observó una tasa de 8,5 casos por 100.000 hospitalizaciones para parto. Son muertes de alto impacto por el contexto, mujeres jóvenes y porque hay dos vidas amenazadas por el evento. Comparado con la incidencia de paro cardíaco en atletas jóvenes de 1 en 200.000, parece un evento mucho más habitual.

En el informe confidencial del Reino Unido del 2003 al 2005, la causa de muerte más común es enfermedad cardíaca.

En Chile, sabemos que se producen entre 30 y 49 muertes maternas al año. Sabemos también que los nacidos vivos son alrededor de 250.000 por año.

Las causas de muerte más frecuentes en nuestro país fueron enfermedades maternas concurrentes, hipertensión arterial, aborto, embolia obstétrica, hemorragia del parto, embarazo ectópico y sepsis.

Los motivos de mortalidad materna y de paro cardíaco son similares, pero no idénticas. Las causas de muerte materna más comunes son la enfermedad cardiovascular y cardiomiopatía, 24% de todas las muertes maternas en Estados Unidos y 20,3% en el Reino Unido. Sin embargo, en Estados Unidos el origen del paro cardíaco materno más habitual es la hemorragia periparto y la sobrevida reportada es de 58,9%.

Las causas de paro cardíaco en la embarazada son las descritas para adultos en la Tabla 34-1.

Además, se describen las causas específicas por su condición de embarazadas (Tabla 34-2).

**Tabla 34-2. Causa de paro cardíaco en la embarazada**

Embolia amniótica	Complicaciones relacionadas con la anestesia
Preeclampsia/eclampsia	Accidente vascular encefálico
Desprendimiento de placenta	Sepsis
Inercia uterina	Estatus asmático

No hay trabajos randomizados controlados que comparan la resucitación cardiopulmonar especial para la embarazada con el cuidado estándar. No obstante, muchos estudios realizados en mujeres embarazadas destacan la importancia de los cambios fisiológicos que ocurren en el embarazo y que pueden influenciar las recomendaciones de tratamiento para la resucitación cardiopulmonar del paro cardíaco.

Desde el punto de vista respiratorio se ha documentado que las vías aéreas superiores son más pequeñas en el tercer trimestre del embarazo. Se cree que debido a la retención de fluidos, hay edema de nariz, lengua y faringe, lo que disminuye el volumen de la vía aérea oral y faríngea.

Las condiciones de intubación en una embarazada se deterioran, según la escala de Mallampati, durante el embarazo y de modo notable durante el trabajo de parto.

La incidencia de la vía aérea difícil en una embarazada es de entre 1 en 250 y 1 en 300, lo que es ocho veces más que en la población general.

Debido a los cambios fisiológicos como el ascenso del diafragma, la presencia del feto y el aumento del metabolismo, el consumo de oxígeno está aumentado y la tolerancia a la apnea es menor.

Asimismo, el incremento de las embarazadas con obesidad complica más aún el manejo de la vía aérea. Esto sugiere un cambio en el enfrentamiento de la ventilación en el paro cardíaco materno.

En el paro cardíaco adulto se recomienda realizar masaje cardíaco y ventilación no invasiva, realizando el manejo de la vía aérea definitiva cuando se pueda y en la gran mayoría de los casos sin prioridad.

En la embarazada, por lo dicho con anterioridad, el manejo de la vía aérea puede ser difícil, desde la ventilación no invasiva con máscara facial hasta la intubación orotraqueal.

Dada la escasa reserva respiratoria, se deben extremar los esfuerzos por establecer una ventilación efectiva y de no lograrlo, utilizar de forma rápida un dispositivo supraglótico, como por ejemplo una máscara laríngea, hasta establecer una vía aérea definitiva.

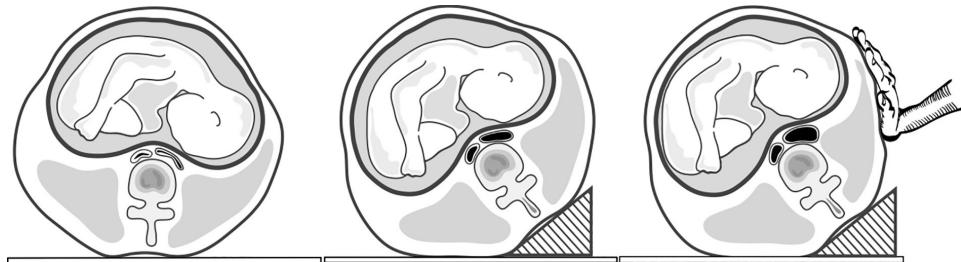
Por otro lado, las embarazadas siempre se consideran como pacientes con el estómago lleno, por lo cual la protección de la aspiración de contenido gástrico con un tubo endotraqueal con cuff, es de una prioridad un poco mayor que en las pacientes no embarazadas.

El débito cardíaco en las embarazadas está aumentado entre 30% y 50%, y alcanza su valor máximo a la semana 32. Este aumento es debido mayormente al aumento del volumen sistólico.

A pesar de este aumento del débito cardíaco, las embarazadas de término pueden sufrir hipotensión cuando están en posición supina. Hasta 10% sufre signos de shock en supino, que se alivian al ponerlas en decúbito lateral. A este fenómeno se le ha llamado síndrome de hipotensión supina.

Para tratar este síndrome, se describe que en la mujer embarazada la inclinación lateral izquierda mejora la presión arterial materna, el débito cardíaco y el volumen sistólico. Además, mejora los parámetros de bienestar fetal, aumentando la oxigenación medido con test no estresante y por la frecuencia cardíaca fetal.

Esto crea un problema cuando se debe realizar masaje cardíaco a una embarazada en paro cardíaco.

**Figura 34-4.** Desplazamiento uterino con cuña y manual a izquierda

Sabemos que las compresiones generan no más de 30% del débito cardíaco normal. Si le agregamos la disminución del retorno venoso que produce la compresión aorta cava en posición supina, se hace muy difícil establecer un flujo sanguíneo suficiente al cerebro y al corazón realizando el masaje cardíaco en posición supina.

Algunos estudios en maniquí han mostrado que la compresión torácica puede realizarse en la posición lateral izquierda, pero la compresión es menos poderosa que en el decúbito supino. La inclinación lateral izquierda a 10° o 20° no mostró mejoría hemodinámica materna o de parámetros fetales. Incluso hay trabajos que muestran que la compresión aorta cava todavía persiste alrededor de 30 grados de inclinación.

Dos trabajos realizados en mujeres que no están en paro cardíaco muestran que cuando la paciente está en decúbito supino el desplazamiento uterino manual a izquierda fue tan bueno o mejor que la inclinación lateral izquierda en aliviar la compresión aorta cava, determinado por la incidencia de la hipotensión y el uso de efedrina (Figura 34-4).

Por lo expuesto, se recomienda en embarazadas en paro cardíaco realizar la resucitación cardiopulmonar básica en posición supina, con movilización manual del útero a izquierda, pues en comparación con la inclinación de la paciente en 30 grados a la izquierda, permite iniciar las compresiones antes (no se pierde tiempo en lateralizar) y optimizar la fuerza de las compresiones cardíacas (Figuras 34-5 y 34-6).

**Figura 34-5.** Desplazamiento uterino manual a izquierda**Figura 34-6.** Reanimación cardiopulmonar con tres operadores y desplazamiento uterino manual a izquierda

## Desfibrilación

Un trabajo evaluó la impedancia transtorácica en el embarazo y encontró que no estaba alterada, por lo que la recomendación de dosis de energía para desfibrilación es la misma que para los adultos sin embarazo.

## Cesárea perimortem

La recomendación de realizar una cesárea de urgencia a los 4 minutos del inicio del paro cardíaco materno fue introducida en 1986, en base a datos experimentales y un reporte de caso. Se recomendó realizar la cesárea si a los 4 minutos, la reanimación cardiopulmonar a la embarazada en paro cardíaco no era exitosa. Esto tomando en cuenta que el daño cerebral materno se iniciaba a los 6 minutos y que las compresiones cardíacas no eran efectivas durante el tercer trimestre del embarazo, debido a la compresión aorta cava. Al vaciar el útero, extrayendo al feto, esta compresión se aliviaba, mejorando el retorno venoso y de manera potencial, la efectividad de las compresiones cardíacas.

Una revisión de la literatura especializada desde 1985 hasta 2004 (por el mismo grupo que hizo la recomendación inicial), encontró 38 casos de cesárea perimortem, con 34 infantes sobrevivientes (tres gemelares y un embarazo triple) y 13 madres sobrevivientes, sugiriendo que la cesárea perimortem podría haber mejorado el pronóstico materno y neonatal. Destaca el hecho de que en 12 pacientes, se observó una repentina y marcada mejoría al momento del vaciamiento uterino, con recuperación del pulso y la presión arterial.

A edades gestacionales de 30 a 38 semanas la sobrevida neonatal fue posible aun cuando la cesárea fue después de cinco minutos de la ocurrencia del paro cardíaco.

Un estudio retrospectivo de cohorte de 55 pacientes embarazadas en paro cardíaco evaluó la incidencia de cesárea perimortem luego de un curso de entrenamiento específico y comparó esa incidencia con la tasa histórica, entre el 1993 y el 2008. En total, de los 55 casos, en 12 se realizó cesárea perimortem, 4 de ellas antes

del curso de entrenamiento en emergencias y trauma obstétrico, y 8 después del curso. El 67% de las mujeres a las que se les realizó la cesárea recuperó el débito cardíaco (8 de 12), aunque la mortalidad fue mayor en los casos con cesárea de emergencia (67% vs. 83%). Se debe notar el hecho de que en ninguna paciente la cesárea fue realizada antes de los 5 minutos. La sobrevida global fue de 15% (8 de 55).

En el manejo posresucitación, se debe seguir las recomendaciones para adultos. Respecto al uso de hipotermia, existe un reporte de su uso en una embarazada, con sobrevida materna y fetal.

En resumen, no hay evidencia de buena calidad, apoyada en trabajos randomizados, que guíe las recomendaciones de reanimación cardiopulmonar en la embarazada.

Las recomendaciones actuales son: realizar las compresiones cardíacas en decúbito supino con movilización uterina manual a izquierda, desfibrilar con las dosis de energía recomendadas para adultos y evaluar la realización de cesárea perimortem cuando han pasado 4 o 5 minutos del inicio del paro cardíaco y la reanimación cardiopulmonar no es exitosa.

## Lecturas recomendadas

- Aabitbol MM. Supine position in labor and associated fetal heart rate changes. *Obstet Gynecol*. 1985; 65: 481-486.
- Amaro A, Capelli E, Cardoso M, Rosa M, Carvalho J. Manual left uterine displacement or modified Crawford's edge. A comparative study in spinal anesthesia for cesarean delivery. *Revista Brasileira de Anestesiología*. 1998; 48: 99-104.
- Bamber JH, Dresner M. Aortocaval compression in pregnancy: the effect of changing the degree and direction of lateral tilt on maternal cardiac output. *Anesth Analg*. 2003; 97: 256-258 [table of contents].
- Carbone B, Benachi A, Leveque ML, Cabrol D, Papiernik E. Maternal position during labor: effects on fetal oxygen saturation measured by pulse oximetry. *Obstet Gynecol*. 1996; 88: 797-800.
- Dijkman A, Huisman CM, Smit M et al. Cardiac arrest in pregnancy: increasing use of perimortem caesarean

- section due to emergency skills training? *BJOG*. 2010; 117: 282-287.
- Ellington C, Katz VL, Watson WJ, Spielman FJ. The effect of lateral tilt on maternal and fetal hemodynamic variables. *Obstet Gynecol*. 1991; 77: 201-203.
- Goodwin AJ, Pearce AJ. The human wedge. A manoeuvre to relieve aortocaval compression during resuscitation in late pregnancy. *Anaesthesia*. 1992; 47: 433-434.
- International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency, Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2010; 81S: e48-e70.
- International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency, Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2010; 81S: e93-e174.
- International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency, Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2010; 81S: e1-330.
- Izci B, Vennelle M, Liston WA, Dundas KC, Calder AA, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing and upper airway size in pregnancy and post-partum. *Eur Respir J*. 2006; 27: 321-327.
- Jones SJ, Kinsella SM, Donald FA. Comparison of measured and estimated angles of table tilt at Caesarean section. *Br J Anaesth*. 2003; 90: 86-87. Jeejeebhoy M, Zelop C, Windrum R et al. Management of cardiac arrest in pregnancy: a systematic review. *Resuscitation*. 2011.
- Katz V, Balderston K, DeFreest M. Perimortem cesarean delivery: were our assumptions correct? *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192: 1916-1920 [discussion 20-1].
- Kinsella SM, Whitwam JG, Spencer JA. Aortic compression by the uterus: identification with the Finapres digital arterial pressure instrument. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990; 97: 700-705.
- Kundra P, Khanna S, Habeebulah S, Ravishankar M. Manual displacement of the uterus during Caesarean section. *Anaesthesia*. 2007; 62: 460-465.
- Lewis G. The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer 2003–2005. The seventh confidential enquiry into maternal deaths in the United Kingdom. RCOG Press; 2007.
- Matorras R, Tacuri C, Nieto A, Gutierrez de Teran G, Cortes J. Lack of benefits of left tilt in emergent cesarean sections: a randomized study of cardiotocography, cord acid-base status and other parameters of the mother and the fetus. *J Perinat Med*. 1998; 26: 284-292.
- Mendonca C, Griffiths J, Ateleanu B, Collis RE. Hypotension following combined spinal-epidural anaesthesia for Caesarean section. Left lateral position vs. tilted supine position. *Anaesthesia*. 2003; 58: 428-431.
- Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 129: e28-e292.
- Mhyre JM, Tsen LC, Sharon Einav S, Kuklina EV, Leffert LR, Bateman BT. Cardiac Arrest during Hospitalization for Delivery in the United States, 1998–2011. *Anesthesiology*. 2014; 120: 810-818.
- Nanson J, Elcock D, Williams M, Deakin CD. Do physiological changes in pregnancy change defibrillation energy requirements? *Br J Anaesth*. 2001; 87: 237-239.
- Rees SG, Thurlow JA, Gardner IC, Scrutton MJ, Kinsella SM. Maternal cardio-vascular consequences of positioning after spinal anaesthesia for Caesarean section: left 15 degree table tilt vs. left lateral. *Anaesthesia*. 2002; 57: 15-20.
- Rees GA, Willis BA. Resuscitation in late pregnancy. *Anaesthesia*. 1988; 43: 347-349.
- Rittenberger JC, Kelly E, Jang D, Greer K, Heffner A. Successful outcome utilizing hypothermia after cardiac arrest in pregnancy: a case report. *Crit Care Med*. 2008; 36: 1354-1356.
- Tamas P, Szilagyi A, Jeges S et al. Effects of maternal central hemodynamics on fetal heart rate patterns. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007; 86: 711-714.

## Capítulo 35

# COMPLICACIONES EN CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA GINECOLÓGICA

MILENKO PAVLOVIC B.

## INTRODUCCIÓN

Con el paso de los años, la cirugía laparoscópica se ha convertido en una herramienta de gran utilidad en la práctica de la ginecología. Al inicio fue usada como procedimiento diagnóstico en el estudio de la infertilidad femenina y para realizar esterilizaciones quirúrgicas, en la actualidad la laparoscopía permite realizar casi todos los procedimientos quirúrgicos complejos de la ginecología, como cirugía tubaria, ovárica, histerectomías e incluso linfadenectomías. Las ventajas de la cirugía laparoscópica por sobre la laparotomía están bien documentadas e incluyen cicatrices pequeñas, menor dolor postoperatorio, estadías hospitalarias más cortas y por ende, menores costos. Como toda intervención quirúrgica, la laparoscopía no se encuentra exenta de complicaciones y problemas técnicos.

Con la inclusión de múltiples indicaciones quirúrgicas, el aumento de los ginecólogos que realizan este tipo de procedimiento, la introducción de una gran variedad de instrumentos laparoscópicos y la creciente complejidad de las cirugías realizadas, emergen nuevos y distintos tipos de complicaciones, por lo que es esencial para el cirujano conocer cómo prevenirlos y manejarlos.

Una complicación quirúrgica se define como un evento o serie de eventos inesperados e indeseados ocurridos en un procedimiento quirúrgico, los cuales no forman parte del protocolo en sí y generan un daño al paciente.

Grandes estudios de revisiones de cirugía laparoscópica reportan una tasa global de complicaciones de 3,4 a 5,7 en 1.000 cirugías. Un estudio retrospectivo realizado en Finlandia, que incluyó 32.205 laparoscopías, informó de una incidencia global de complicaciones de 4 por 1.000 cirugías, 0,6 por 1.000 laparoscopías diagnósticas, 0,5 por 1.000 esterilizaciones tubarias y 12,6 por 1.000 laparoscopías operatorias (embarazo ectópico, quistectomías ováricas, histerectomías, tratamiento de endometriosis). Otro estudio retrospectivo de complicaciones laparoscópicas, realizado por Chapron y cols., que evaluó 29.966 cirugías en siete centros médicos franceses de derivación, evidenció una tasa global de complicaciones de 4,64 por 1.000 cirugías, con una tasa de mortalidad de 3,33 por 100.000 pacientes. De las complicaciones, entre un tercio y un medio de ellas se producían en el momento de la entrada laparoscópica y un cuarto de ellas no fue diagnosticado durante el procedimiento quirúrgico.

Numerosos estudios demuestran que el aumento de la experiencia del cirujano se asocia de modo directo con la reducción del riesgo de complicaciones y el aumento de la tasa de las complicaciones resueltas por la laparoscopía.

Para una mejor comprensión, el capítulo se organizará de la siguiente manera: factores de riesgo de complicaciones en cirugía laparoscópica, complicaciones intraoperatorias y complicaciones postoperatorias.

## FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo de complicaciones en cirugía laparoscópica se pueden dividir en factores inherentes a la técnica quirúrgica y factores inherentes a la paciente.

### Factores inherentes a la técnica quirúrgica

Una característica de la cirugía laparoscópica es el alto nivel de complejidad relacionado con las maniobras quirúrgicas y al instrumental. El conocimiento acabado de cada instrumento quirúrgico y su manipulación correcta y precisa disminuyen los riesgos quirúrgicos.

La cirugía laparoscópica requiere del uso de técnicas y maniobras estandarizadas guiadas por un laparoscopio, instrumento que posee ventajas claras en cuanto a la visualización magnificada y nítida de la anatomía, pero con desventajas en la visión de campo amplio durante la cirugía. Este fenómeno condiciona la no visualización de una gran área de la cavidad abdominal durante la cirugía, con lo que aumenta el riesgo de lesiones inadvertidas, en especial intestinales. Es por esto que siempre se debe tener en el centro de la pantalla, además del campo quirúrgico, la presencia de los instrumentos insertos en la cavidad abdominal y evitar los movimientos innecesarios de los mismos por parte de todo el equipo quirúrgico.

Otro factor a considerar es que los instrumentos quirúrgicos se encuentran a una distancia considerable de la mano del cirujano, además de presentar un movimiento en pivote producido por su paso a través de la pared abdominal. Por ende, la precisión de los movimientos depende de la ubicación de los instrumentos. Cuando la parte activa del instrumento (punta) se encuentra trabajando cerca de la pared abdominal, los movimientos serán más precisos, pero presentarán menor fuerza de tracción y mayor movimiento del brazo/mano del cirujano fuera de la cavidad abdominal para lograr una acción; en cambio, cuando la parte activa del instrumento trabaja lejos de la pared abdominal, se observa el fenómeno

inverso. Es por esto que la instalación de los trocares debe ser cercana al sitio quirúrgico y muy bien planificada según el tipo de cirugía a realizar y el escenario quirúrgico propuesto; por ejemplo, una histerectomía de un útero con volumen de 8 semanas de embarazo en comparación con un útero con volumen de 15 semanas de embarazo.

Debido a que la cirugía laparoscópica es un procedimiento altamente dependiente de los instrumentos, el cirujano debe conocer a cabalidad todo el material y su funcionamiento, desde las pinzas y trocares hasta la fuente de luz e insuflador. El conocimiento de los principios de la electrocirugía es otro factor importante, ya que el cirujano debe estar familiarizado con los distintos tipos de energías utilizadas (monopolar, bipolar, armónico, láser), su uso correcto y los posibles efectos nocivos que presentan, como por ejemplo daño térmico por irradiación, formación de arcos eléctricos, etcétera.

### Factores inherentes a la paciente

Se han identificado como factores de riesgo que aumentan de manera significativa las complicaciones mayores y riesgo de conversión a laparotomía, el antecedente de cirugía abdominopelviana previa, disección intestinal extensa, presencia de adherencias, hernia diafragmática, edad avanzada de la paciente, obesidad con índice de masa corporal (IMC) mayor a  $30 \text{ kg/m}^2$ , presencia de tumor abdominopélvico de gran volumen y antecedente de radioterapia abdominal. Además, las pacientes con mala reserva cardiopulmonar pueden no ser candidatas a insuflación abdominal, debido a los cambios fisiológicos relacionados con la creación del pneumoperitoneo.

## COMPLICACIONES INTRAOPERATORIAS

Las complicaciones intraoperatorias son las que ocurren durante el procedimiento quirúrgico, desde la anestesia de la paciente hasta que esta deja el pabellón quirúrgico. Una forma didáctica de clasificar estas complicaciones es según

el momento de la cirugía, clasificándolas de la siguiente manera (Tabla 35-1).

**Tabla 35-1. Clasificación de las complicaciones en cirugía laparoscópica**

Complicaciones del posicionamiento de la paciente.
Complicaciones de la entrada laparoscópica.
Complicaciones de la inserción de los trócares accesorios.
Complicaciones durante el procedimiento quirúrgico.

### Complicaciones del posicionamiento de la paciente

El mal posicionamiento de la paciente o los cambios frecuentes de posición de la misma durante la cirugía resulta con frecuencia en daños a nivel neurológico. Las pacientes en que el tiempo quirúrgico es de más de 4 horas, cuyas piernas son movilizadas hacia arriba y abajo por lo común en las pierneras, y que se encuentran en posición de Trendelenburg forzada, son las que tienen mayor riesgo de lesiones por problemas de posicionamiento. En estos casos es de gran importancia reevaluar la posición de la paciente varias veces durante la cirugía.

Las lesiones neurológicas de las extremidades inferiores pueden involucrar un daño en los nervios femoral, ciático y fibular.

El nervio femoral se puede comprometer si las piernas se hallan en posición de hiperflexión por compresión contra el ligamento inguinal. También se puede comprometer el nervio femoral cuando la posición de la pierna es de rotación externa y abducción a nivel de la articulación de la cadera por elongación del nervio. El daño del nervio femoral se manifiesta por debilidad motora a nivel de los cuádriceps, causando dificultad para la deambulación y para subir peldaños.

El nervio ciático se puede comprometer por

elongación si las piernas se posicionan por largo tiempo estiradas sobre las pierneras, asociado a flexión de la cadera. El daño del nervio ciático se manifiesta como una lumbociática.

El nervio fibular o peroneal se puede comprometer por compresión lateral de la cabeza de la fíbula o peroné contra la piernera. Esta lesión se manifiesta con caída del pie y debilidad o adormecimiento del empeine.

Las lesiones neurológicas de las extremidades superiores por lo general comprometen al plexo braquial y se deben a un mal posicionamiento de las hombreras asociado a una posición de Trendelenburg forzada. Dolor, debilidad y parestesias pueden afectar a toda la extremidad superior.

El manejo de las lesiones neurológicas por lo común es de soporte. La terapia física es muy importante y el manejo con esteroides no está recomendado, debido a que la etiopatogenia de la lesión no es la inflamación, sino la elongación e isquemia. La regeneración de los nervios puede tardar entre tres y cuatro meses.

### Complicaciones de la entrada laparoscópica

La entrada laparoscópica, consistente en la creación del pneumoperitoneo e introducción del trocar central y laparoscopio, es el momento de la laparoscopía que más riesgo de complicaciones presenta. Los grandes estudios sugieren que entre un tercio y un medio de las complicaciones mayores ocurren en este momento, con una incidencia global de complicación mayor al momento de la entrada de 1,1 por 1.000 casos.

Existen muchas técnicas distintas para la entrada laparoscópica, y las más utilizadas son:

- Punción umbilical con una aguja de pneumoperitoneo (Veress), creación del pneumoperitoneo e inserción posterior de un trocar (Figuras 35-1 y 35-2).
- Técnica de laparoscopía abierta, en la cual mediante la incisión umbilical se realiza la disección del tejido subcutáneo, aponeurosis y peritoneo hasta llegar a la cavidad abdominal. Con posterioridad se inserta

un trocar especialmente diseñado para ajustarse al defecto en la aponeurosis con la ayuda de puntos de sutura (Hasson), el cual permitirá la creación del pneumoperitoneo. Esta técnica no disminuye la tasa de lesiones intestinales, aunque permite detectarlas de modo inmediato.

- Introducción del trocar en forma directa después de la incisión cutánea umbilical, para luego crear el pneumoperitoneo. Esta técnica reduce el riesgo de pre pneumoperitoneo y entrada fallida. Existen diversos tipos de trocares que se pueden utilizar para este procedimiento: de punta romana, cónica, piramidal, de visión directa y con cuchillos retráctiles.

Los grandes estudios y revisiones no evidencian diferencias significativas en las tasas de complicaciones cuando se compara el uso de estas tres técnicas. Independiente de la técnica a utilizar, el área bajo el sitio de inserción del trocar debe ser inspeccionada de inmediato después de introducir el laparoscopio.

A continuación se expondrán los tipos de complicaciones posibles en este momento de la cirugía laparoscópica.

**Complicaciones del pneumoperitoneo.** Las consecuencias fisiológicas del pneumoperitoneo y la posición de Trendelenburg son la disminución del retorno venoso, aumento de la presión intravascular sistémica y pulmonar, e incremento de la presión de ventilación pulmonar.

Las complicaciones relacionadas con la creación de pneumoperitoneo son: el enfisema subcutáneo, enfisema mediastínico, pneumotórax, arritmias cardíacas, dolor postoperatorio debido a retención de gas en la cavidad abdominal y embolia gaseosa. El enfisema subcutáneo y mediastínico se deben a un incorrecto posicionamiento de la aguja de pneumoperitoneo. El enfisema subcutáneo ocurre entre 0,4% y 2,3% de las laparoscopías. El diagnóstico se realiza por la palpación de burbujas de gas crepitante en el subcutáneo. No

**Figura 35-1. Introducción de la aguja de insuflación**



Nótese la tracción de la pared abdominal hacia arriba y hacia la pelvis. De esta forma se aleja la pared abdominal de los grandes vasos y se tensa el peritoneo para mayor facilidad en la punción. La aguja es insertada en 45° en relación a la paciente y 90° en relación a la pared abdominal.

**Figura 35-2. Introducción del trócar central**



En este caso se utiliza un trócar de punta piramidal, el cual está diseñado para ir cortando los planos a medida que se ejerce un movimiento de rotación y empuje sobre la pared abdominal. El movimiento de rotación debe ser más importante que el de empuje. Igualmente se ejerce tracción de la pared abdominal para fijar la punta del trócar y evitar una fuerza desmedida de empuje. El dedo índice del cirujano sirve de tope de seguridad.

es una complicación seria, tiende a regresar en forma espontánea entre 1 a 2 días después de la cirugía, pero puede causar dolor postoperatorio y por ende prolongar la hospitalización. Otros factores de riesgo reportados para el enfisema subcutáneo son el tiempo quirúrgico mayor a 200 minutos y la utilización de más de seis trocares.

La embolia gaseosa es una complicación muy grave y a la vez muy rara. Se produce cuando una gran cantidad de gas es introducida al torrente sanguíneo y se manifiesta causando cambios repentinos de los signos vitales de la paciente: taquicardia, arritmia, aumento de la presión venosa central y caída en la saturación de oxígeno. El manejo debe ser de inmediato, dado el riesgo vital importante que condiciona esta situación. El pneumoperitoneo debe vaciarse al instante, la paciente se debe mantener en posición de Trendelenburg y se debe lateralizar a izquierda, para evitar que la burbuja de aire llegue al corazón izquierdo. La aspiración del gas a nivel de la aurícula derecha con el uso de un catéter venoso central puede evitar la embolia al sistema nervioso central y salvar la vida de la paciente.

**Complicaciones vasculares.** Las lesiones vasculares durante la entrada laparoscópica son infrecuentes en comparación con las intestinales, pero son las más devastadoras. Su incidencia varía según las publicaciones entre 0,01% y 0,64% de las cirugías. Se debe hacer distinción entre las lesiones vasculares mayores y menores. Se han reportado lesiones vasculares mayores de vasos como la aorta, la vena cava inferior, los vasos ilíacos comunes y vasos mesentéricos superiores.

El instrumento que con mayor habitualidad produce lesiones vasculares mayores al momento de la entrada es el trocar central, seguido de la aguja de pneumoperitoneo. Existen reportes de lesiones vasculares que incluyen todos los tipos de trocares disponibles en el mercado, lo que sugiere que la técnica de entrada sería uno de los factores que más contribuiría estas lesiones.

Las manifestaciones clínicas de las lesiones vasculares en la entrada laparoscópica son

diversas, dependiendo del momento del diagnóstico. Se debe considerar la presencia de una lesión vascular mayor siempre que una paciente presente una descompensación súbita de su estado hemodinámico. Otros signos incluyen retorno de sangre por la aguja de pneumoperitoneo luego de la punción, presencia de sangre en la cavidad abdominal en una cantidad inexplicable después de la introducción del laparoscopio, sobre todo si reaparece tras la aspiración y aumento de volumen progresivo del retroperitoneo, el cual se aprecia de un color violáceo oscuro. Muchas veces es difícil realizar el diagnóstico de la lesión vascular, lo que podría explicarse en algunos casos porque esta está cubierta por el omento. Otros factores que contribuyen a un retardo en el diagnóstico, en particular de lesiones venosas, son las condiciones propias de la laparoscopía como el pneumoperitoneo y la posición de Trendelenburg, los que contribuyen a colapsar los vasos venosos, evitando el sangrado durante el procedimiento quirúrgico.

El manejo de las lesiones vasculares mayores depende del tipo de lesión y del instrumento con la que se ocasionó. En todos los casos, una laparotomía media de urgencia es indispensable. En caso de lesión vascular con la aguja del pneumoperitoneo, evidenciada por reflujo sanguíneo, esta debe dejarse en posición sin retirarla, lo que ayuda a identificar el sitio de la lesión vascular una vez realizada la laparotomía de urgencia. Se debe tener especial cuidado de no mover la aguja, porque esto podría significar pasar de una lesión vascular puntiforme a una lesión vascular lacerante. En caso de lesión con trocar, el mismo manejo debe realizarse a la brevedad. Por lo habitual en caso de lesión vascular mayor, el hematoma retroperitoneal ocupa la mayor parte de la cavidad abdominal y la compresión aórtica es la principal prioridad luego de realizar la laparotomía de urgencia. La evaluación de la paciente por el cirujano vascular es mandatoria en caso de lesiones mayores.

Las lesiones vasculares menores producidas durante la entrada laparoscópica incluyen

lesiones de vasos omentales y presacros. Estas lesiones por lo general no producen un colapso vascular. El manejo de estas lesiones depende de la experiencia del cirujano, pero por lo común son abordadas por laparoscopía y rara vez necesitan otras técnicas que no sean coagulación con pinza bipolar o puntos de sutura.

La técnica correcta de entrada laparoscópica es la mejor forma de prevenir las lesiones vasculares. Influyen en esto la habilidad del cirujano, el conocimiento acabado de la anatomía y del procedimiento de entrada. Existen consideraciones importantes a tener presente: por ejemplo, en pacientes delgadas, los grandes vasos retroperitoneales pueden estar a no más de 3 cm de profundidad desde el plano cutáneo. La punción con la aguja de pneumoperitoneo debe considerar estos detalles, por lo que en pacientes delgadas debe ser orientada 45° hacia la pelvis. El reconocimiento de la posición de la punta de la aguja es crucial y todas las técnicas (instilación de suero fisiológico, aspiración con jeringa, etcétera) se basan en el principio de la presión intraabdominal negativa. En el caso de un mal posicionamiento de la aguja de insuflación, esta debe ser retirada para luego intentar una segunda punción. La manipulación de la aguja de manera intraabdominal para lograr el acceso es riesgosa y aumenta la probabilidad de lesión vascular e intestinal. La elevación manual de la pared abdominal antes de la punción con la aguja de pneumoperitoneo debiera realizarse en todos los casos, de manera de alejar los vasos sanguíneos retroperitoneales del sitio de punción. La inspección del sitio de entrada es lo primero que debe realizarse al introducir el laparoscopio, de modo de poder detectar las complicaciones de forma precoz, lo cual mejora el pronóstico.

**Complicaciones gastrointestinales.** La incidencia de lesiones intestinales durante la cirugía laparoscópica es de 0,06 a 0,65% según diversos estudios. La lesión intestinal comprende alrededor del 20% de todas las complicaciones en laparoscopía. La causa más frecuente de lesión intestinal

durante la laparoscopía es la entrada laparoscópica. Las lesiones intestinales inadvertidas durante el procedimiento quirúrgico son reportadas entre 15% y 77% de los casos, con tasas de mortalidad de hasta 28% cuando el diagnóstico es tardío. En un estudio retrospectivo en que se analizaron 29.966 cirugías laparoscópicas, realizado por Chapron y cols., en Francia, 33% de las lesiones intestinales eran provocadas durante la punción abdominal con la aguja de pneumoperitoneo, 50% de las lesiones intestinales durante la introducción del trocar umbilical y 17% de las lesiones intestinales durante la introducción de los trocares accesorios. Durante la entrada laparoscópica, el intestino delgado es el órgano más dañado por lo general, seguido del intestino grueso.

El diagnóstico de la lesión intestinal provocada durante la entrada laparoscópica puede ser difícil y muchas veces inadvertido. La presencia de deposiciones en la punta de la aguja de insuflación o del trocar, el reflujo de deposiciones a través de la aguja de punción y la aparición de olor fecaloideo por el sitio de inserción del trocar son signos diagnósticos. La inspección del sitio de entrada al introducir el laparoscopio puede revelar el derrame de contenido intestinal en la cavidad abdominal y la visualización directa del defecto en la pared intestinal, ambos signos inequívocos de lesión. Síntomas y signos diagnósticos en el postoperatorio son la presencia de náuseas y vómitos, distensión abdominal importante, fiebre y signos de peritonitis.

El manejo de la lesión intestinal depende de la etiología y de la experiencia del cirujano. Las lesiones puntiformes causadas con la aguja de insuflación que no presenten laceración intestinal no requieren una reparación quirúrgica, manejándose en forma médica con antibióticos de amplio espectro. Las lesiones provocadas por trocares o que presenten laceración intestinal deben ser siempre reparadas. La reparación puede realizarse por laparoscopía o laparotomía según la experiencia del cirujano. Si la cantidad de contenido intestinal derramado es escaso o inexistente, la vía laparoscópica es preferible.

Las laceraciones superficiales o deserosamientos pueden repararse con una sutura en un plano con material reabsorbible, de preferencia monofilamento (Monocryl 3-0, PDS 3-0). Las lesiones que comprenden todo el grosor de la pared intestinal pueden repararse en 1 o 2 planos con material reabsorbible, de preferencia monofilamento (Monocryl 2-0, PDS 2-0). La técnica de sutura puede ser con puntos separados o corridos. El defecto debe ser reparado con los puntos orientados en el sentido longitudinal en relación al intestino (sentido distal a proximal), de manera de evitar una estenosis.

Las lesiones gástricas son las menos frecuentes. Suelen producirse cuando la entrada laparoscópica es realizada a través del hipocondrio izquierdo o punto de Palmer, sobre todo cuando el estómago no se encuentra bien vaciado antes del procedimiento. Estas lesiones se manifiestan, en el caso de ser producidas por la aguja de insuflación, con la presencia de ruidos de eructo por parte de la paciente. En el caso de que la lesión sea producida por el trocar de 5 mm, se podría observar una mucosa gástrica al introducir el laparoscopio o al inspeccionar el sitio de punción se apreciará una lesión circular sangrante en la pared estomacal.

El manejo de las lesiones gástricas depende del instrumento que las ocasionó. De ser causada por la aguja de insuflación, el manejo puede ser conservador con observación y antibióticos, debido a que el pequeño diámetro de la lesión por lo general no deja defectos. En el caso de una lesión con trocar, esta debe ser reparada mediante sutura con material reabsorbible. Para la prevención de estas lesiones, la correcta técnica de entrada es fundamental. Las pacientes en las cuales la entrada laparoscópica se realizará por el hipocondrio izquierdo deben siempre presentar un vaciamiento gástrico adecuado por parte del anestesista. El autor recomienda también ejercer tracción manual de la pared abdominal durante la inserción de la aguja de insuflación y del trocar, orientando ambos instrumentos al momento de su introducción en la cavidad abdominal en 45° hacia la pelvis.

Para la prevención de las lesiones intestinales durante la entrada laparoscópica, la realización de la técnica de entrada de manera correcta es fundamental. Otro punto importante es la evaluación prequirúrgica de la paciente; el antecedente de laparotomías previas, sobre todo de la línea media y de infecciones intraabdominales, aumentan el riesgo de presentar adherencias y por ende el riesgo de una lesión intestinal. En estos casos, es preferible realizar una entrada por el hipocondrio izquierdo o punto de Palmer.

### **Complicaciones de la inserción de los trocares accesorios**

Las complicaciones de la inserción de los trocares accesorios pueden ser intestinales, vasculares mayores, vasculares menores y vesicales. La lesión más habitual en este momento de la cirugía laparoscópica es la de las arterias epigástricas, seguida de la lesión vesical.

**Lesión de las arterias epigástricas.** Las arterias epigástricas inferiores y superficiales son los vasos con mayor frecuencia afectados en la cirugía laparoscópica ginecológica. Estos vasos pueden producir una rápida y masiva hemorragia. Las arterias epigástricas inferiores causan sangrado retroperitoneal o intraperitoneal, mientras que las superficiales lo hacen a nivel subcutáneo o intramuscular. Con respecto al manejo de estas lesiones, hay que tener en cuenta que el trocar no debe ser removido, ya que es el único testigo del sitio de sangrado y además colabora en la hemostasia por compresión. En casos en que el sangrado es de baja cuantía o hay presencia de un hematoma contenido, no se requiere realizar procedimientos quirúrgicos específicos. La cirugía planificada puede continuar con el trocar causal de la lesión *in situ* y operativo, debiéndose reevaluar la hemostasia al final de la intervención. En caso de sangrado importante, se deben tomar medidas que aseguren el control vascular en los dos extremos del vaso lesionado. Existen diversos manejos descritos para la lesión de las arterias epigástricas inferiores. Uno de los mejores y más

rápidos es la coagulación con pinza bipolar de los extremos distal y proximal del vaso, método que es solo efectivo de no existir un hematoma de gran volumen que impida la individualización de la arteria. Otras alternativas son efectuar hemostasia compresiva con la ayuda del balón de una sonda Foley y ligar los extremos distal y proximal del vaso. Para la ligadura laparoscópica, se pueden utilizar agujas rectas para pasar la sutura desde la cavidad abdominal hasta la piel como también agujas de cierre de aponeurosis. Es importante ligar ambos cabos del vaso, lo cual debe realizarse con 1 cm de distancia hacia ambos extremos desde el sitio de lesión debido a la retracción de la arteria. En los casos en que la hemostasia no se logre conseguir con estas técnicas, la ampliación de la incisión de introducción del trocar, la exploración, individualización y ligadura del vaso sangrante están indicadas.

Para prevenir este tipo de lesiones, se deben visualizar siempre los vasos epigástricos inferiores vía abdominal con el laparoscopio (Figuras 35-3 y 35-4). Los vasos superficiales son susceptibles de ser vitalizados por transiluminación, no así los epigástricos inferiores que se deben visualizar siempre en forma directa. Un especial riesgo presentan las pacientes obesas y con laparotomías

**Figura 35-3.** Visión laparoscópica de la anatomía de la fosa ilíaca izquierda



1. Vasos epigástricos inferiores. 2. Ligamento redondo en su trayecto al conducto inguinal. Bajo este ligamento se encuentran los vasos ilíacos externos. 3. Ligamento umbilical medial

**Figura 35-4.** Ubicación de trócar de 5 mm a nivel de fosa ilíaca izquierda



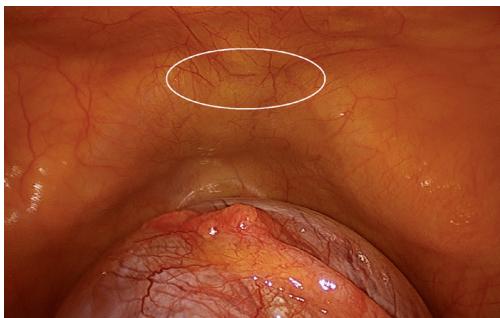
previas, en las cuales la visualización de los vasos es difícil debido al panículo adiposo y la reacción cicatrizal.

**Lesión vesical.** Esta lesión se produce por lo general con la inserción del trocar suprapúbico medial. La incidencia de esta lesión es de un 0,03 a 1,6% de las laparoscopías según las distintas series publicadas. Este tipo de lesiones se recuperan rápido, pero su detección intraoperatoria es crucial para el manejo y salud de la paciente.

El diagnóstico se realiza de manera intraoperatoria si se aprecia la presencia de derrame de orina en relación al trocar o de gas en el recolector de la sonda Foley. Ante la sospecha de lesión vesical, un test con colorante puede ser realizado, instilando en la vejiga 300 cc de solución fisiológica, mezclada con azul de metileno, de forma retrógrada por la sonda Foley.

Para el manejo, siempre considerar el uso de sonda Foley por 7 a 10 días según la magnitud de la lesión. En los casos en que la lesión sea menor a 5 mm de diámetro, el solo drenaje urinario podría bastar. En otros casos, la reparación inmediata está indicada. Los defectos pequeños se pueden reparar con suturas en un plano corridas de Vicryl 2-0. Los grandes defectos se reparan en uno o dos planos según las preferencias del cirujano. Luego de la reparación, un test con colorante debe efectuarse para evaluar la presencia de filtraciones.

**Figura 35-5.** Visión laparoscópica del retropubis y domo vesical



El círculo marca la ubicación del domo de la vejiga.

Con respecto a la prevención de estas lesiones, es muy importante que la vejiga se encuentre vacía por completo antes de la inserción del trocar. Siempre se debe visualizar el domo de la vejiga antes de introducir el trocar accesorio medial (Figuras 35-5 y 35-6).

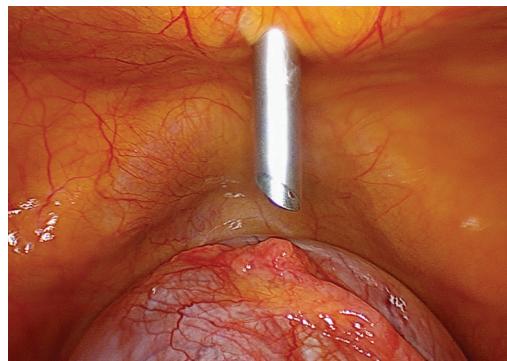
### Complicaciones durante el procedimiento quirúrgico

Existe una gran gama de instrumentos utilizados en la cirugía laparoscópica, desde pinzas de aprehensión, pinzas de biopsia, porta agujas, todo tipo de tijeras y de instrumentos que utilizan energía. Así como la gama de instrumentos es variada, también lo son los tipos de lesiones que pueden producir, y es por esto que el cirujano debe estar familiarizado con cada instrumento que emplea.

Comprender los principios de la electrocirugía es esencial para el uso adecuado de los instrumentos, los tipos de corriente correctos y las distintas formas de aplicación de la energía para obtener el efecto deseado. Los tipos de energía más comúnmente empleados en la cirugía laparoscópica son la energía monopolar, bipolar, ultrasónica y láser, sobre todo el láser de CO<sub>2</sub>.

La energía monopolar es producida desde un generador de radiofrecuencia, la corriente sale de este a través del electrodo activo del instrumento

**Figura 35-6.** Ubicación de trócar de 5 mm a nivel suprapúbico



quirúrgico (punta del gancho, tijera, etcétera) para ser entregada al paciente en el sitio quirúrgico. Según el tipo de modalidad de la energía utilizada y el tiempo de aplicación, esta puede causar corte o coagulación. Luego la energía viaja a través del paciente por el camino de menor resistencia para retornar al electrodo en placa y desde ahí al generador de radiofrecuencia. Si el circuito eléctrico es interrumpido, la corriente alcanza sectores no deseados del cuerpo de la paciente produciendo daños. La falla del aislamiento del instrumento quirúrgico provoca que la energía pase a la paciente desde un lugar distinto del electrodo activo, causando daños por lo habitual no percibidos.

La energía bipolar minimiza la dispersión de la energía, dado que fluye desde el generador hasta el electrodo activo, siendo captada por este mismo electrodo sin necesidad de difusión a través del cuerpo de la paciente. Por ende, la energía solo causa su acción en el tejido que se encuentra entre el electrodo que difunde la energía y el que la capta.

La energía ultrasónica, conocida por lo común como bisturí armónico, corta y coagula el tejido. Se produce por ondas ultrasónicas que se transforman en energía mecánica, causando la vibración longitudinal de un electrodo de titanio. Esto causa calor con el consiguiente resultado

de coagulación a temperaturas de 50°C y 100°C. Hay que considerar que la punta del instrumento aumenta su temperatura también, por lo que la manipulación de los tejidos justo después de su uso puede resultar en daño térmico de otras estructuras.

La energía láser más utilizada en laparoscopía ginecológica es el láser de CO<sub>2</sub>. Este tipo de energía produce muy poca irradiación de calor, por lo que los daños secundarios a esto son muy menores, siendo más probable el daño por una mala manipulación en la dirección del láser.

Conocer la distancia de la irradiación de la energía calórica de cada instrumento electroquirúrgico es esencial para evitar las complicaciones. La energía monopolar puede extenderse hasta 5 cm desde el punto de aplicación; la bipolar, 5 mm; y el láser de CO<sub>2</sub> hasta 2,7 mm.

Como regla, los instrumentos electroquirúrgicos tienen que mantenerse en el campo visual del cirujano en todo momento durante la cirugía. Debe evitarse el uso de las pinzas bipolares y armónicas para manipular estructuras inmediatamente después de haberlas activado. Para la utilización del láser de CO<sub>2</sub>, la aspiración de humo y la técnica correcta de *backstop* son esenciales.

**Lesiones intestinales.** Las lesiones intestinales pueden producirse por la liberación de adherencias, por el desarrollo de los planos quirúrgicos y por lesiones térmicas.

La complejidad de la cirugía, la presencia de adherencias y la experiencia del cirujano son los factores de riesgo predominante para la incidencia de la lesión intestinal.

Las tasas publicadas de lesiones intestinales en laparoscopía ginecológica dependen del procedimiento quirúrgico a realizar. La laparoscopía diagnóstica presenta 0,2 a 1,5 lesiones por 1.000 cirugías; la esterilización quirúrgica, 0,34 a 0,8 por 1.000; y los procedimientos quirúrgicos mayores, 1,5 a 2,4 por 1.000. Un estudio de Brosens y cols. evidenció que 87% de las pacientes que presentaron lesiones intestinales intraoperatorias tenían adherencias, con predominancia debido

a una endometriosis. El mismo estudio sugiere que la experiencia del cirujano necesaria para mejorar la seguridad de las cirugías era de 100 laparoscopías por año.

El diagnóstico se realiza por visualización directa de la lesión. Al igual que las lesiones intestinales al momento de la entrada laparoscópica, durante el procedimiento quirúrgico, las lesiones pueden pasar inadvertidas, lo que produce las consecuencias ya detalladas previamente en las complicaciones de entrada laparoscópica.

El manejo de las lesiones intestinales depende de la extensión, ubicación e instrumento con el que se produce la lesión (electroquirúrgico o no). Las lesiones provocadas por instrumentos no electroquirúrgicos se manejan de forma similar a las producidas por los trocares al momento de la entrada laparoscópica. Si el defecto es grande, la resección intestinal y anastomosis es la opción a considerar. Las lesiones producidas por electrocirugía muchas veces no producen una lesión perforante. Se puede apreciar la serosa intestinal de un tono blanquecino y desvitalizado. Este tipo de lesiones se debe reparar siempre, puesto que la necrosis secundaria de la pared intestinal producirá una lesión perforante intestinal días después de la cirugía. Si el área afectada es de gran magnitud, se debe realizar la resección intestinal de la zona comprometida y anastomosis. De ser una lesión pequeña, se cubrirá la zona con los bordes del mismo intestino sano mediante una sutura con material reabsorbible, lo cual puede realizarse con puntos separados o corridos. En el caso de perforación rectal, un test neumático debe realizarse tras la reparación para evaluar la presencia de filtraciones. Esto se puede efectuar instilando solución fisiológica en la cavidad abdominal, de manera que la pared rectal comprometida quede sumergida, luego con una pinza intestinal se debe comprimir la unión rectosigmoidea para evitar el ascenso del aire que se administrará vía anal. Utilizando una sonda Petzer y una jeringa de 60 ml de punta cónica, se debe introducir aire intrarectal hasta que el recto se encuentre distendido, para luego verificar la presencia de

burbujas a nivel de la pared rectal comprometida. Este mismo test se puede realizar ante sospecha de perforación rectal y variantes en las cuales se utiliza algún colorante como azul de metileno, que son también bastante útiles.

**Lesiones vesicales.** La lesión vesical es más frecuente durante la instalación del trocar suprapúbico, pero durante el acto quirúrgico igual pueden ocurrir lesiones durante la disección de la vejiga y por uso inadecuado de los instrumentos electroquirúrgicos. Este tipo de lesiones es más habitual en las pacientes con antecedentes de operación cesárea y vaciado vesical incompleto por no uso de sondas urinarias.

El diagnóstico se realiza mediante visualización directa de la lesión, presencia de orina en la cavidad abdominal, presencia de gas de CO<sub>2</sub> en el recolector de la sonda Foley y la presencia de hematuria. En caso de que la lesión no sea evidente, es posible efectuar dos test diagnósticos: el primero es la inyección de índigo carmín intravenoso, colorante que se excreta por vía renal, por lo que la orina se tiñe de un color azulado evidenciado en su filtración. El otro test es la instilación, a través de la sonda Foley, del colorante azul de metileno diluido en 500 ml de solución fisiológica para evaluar posibles filtraciones.

El manejo de las lesiones vesicales se realiza como ha sido descrito para las lesiones vesicales por trocares accesorios.

**Lesiones uretrales.** Las lesiones uretrales son rara vez identificadas en el intraoperatorio y muchas de ellas se deben a daño térmico, el cual por lo habitual se diagnostica durante el postoperatorio. De identificarse una lesión ureteral, el tratamiento debe realizarse durante el mismo momento quirúrgico. La incidencia de lesiones uretrales en la literatura especializada va de 0,12 a 0,25%.

Las lesiones uretrales térmicas pueden producir estenosis ureteral y fistulas, las cuales se manifiestan por lo común durante la segunda semana del postoperatorio.

El diagnóstico se realiza mediante la visualización directa y mediante el uso de índigo carmín. En el postoperatorio, los síntomas son variables y pueden incluir dolor abdominal, signos de irritación peritoneal y fiebre. La presencia de hematuria no es habitual. Exámenes de apoyo con imágenes pueden ser de gran utilidad, como la tomografía axial y la pielografía de eliminación.

El manejo debe efectuarse en conjunto con el urólogo. Las lesiones pequeñas como defectos provocados por instrumental cortante o lesiones térmicas sin sección, pueden ser manejadas en forma conservadora con la instalación de un catéter doble J y una sonda Foley. Las lesiones de mayor complejidad se manejan de acuerdo a su ubicación, extensión y tipo. La reparación de estas lesiones puede incluir reanastomosis término-terminal y reimplantación ureteral en la vejiga. Las lesiones ocurridas a menos de 1 cm de distancia de la vejiga deben corregirse con reimplantación vesical. La reanastomosis se utiliza en los casos en que el uréter es lesionado a distancia de la vejiga y cuando su movilización sea posible. En los casos en que el uréter no sea movilizable, la realización de un *flap* vesical es necesaria.

Para la prevención de las lesiones uretrales, conocer la anatomía es indispensable. La identificación de ambos uréteres es muy importante antes de comenzar el acto quirúrgico.

**Lesiones vasculares mayores.** La mayoría de las complicaciones vasculares mayores ocurren al momento de la entrada laparoscópica, y solo 20% de ellas ocurren durante el acto quirúrgico. Por lo general, este tipo de complicaciones ocurren en cirugías de gran complejidad, como linfadenectomías y colposacropexias que incluyen disección del retroperitoneo.

El diagnóstico de las lesiones arteriales es evidente y, en cambio, el de las lesiones venosas puede ser un poco más tardío, debido al colapso de estos vasos por el pneumoperitoneo.

El manejo inicial de estas lesiones es la compresión, la cual se puede realizar utilizando una

gasa introducida por el trocar de 10 mm. Por lo general, las complicaciones vasculares mayores ocurren en vasos sanguíneos que no son sacrificables, y en estos casos la conversión a laparotomía y reparación por el cirujano vascular es el manejo adecuado. En los casos en que el vaso sanguíneo lesionado sea susceptible de ser sacrificado –por ejemplo, una arteria uterina, arteria vesical superior, ligamento útero-ovárico, etcétera–, el control de la hemorragia se puede lograr mediante la utilización de clips vasculares o coagulación con pinza bipolar, sin necesidad de conversión a laparotomía ni intervención por el cirujano vascular.

## COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Las complicaciones postoperatorias son las que ocurren después del acto quirúrgico y se pueden manifestar días a semanas después de este. Estas complicaciones incluyen hernias incisionales, infección de herida operatoria y hematoma de herida operatoria.

**Hernia incisional.** La incidencia de las hernias incisionales en laparoscopía es por lo general baja, y dependiendo de las distintas series su incidencia varía entre 0,02 y 5%. El riesgo de presentar una hernia aumenta con el uso de trocares de más de 10 mm, por lo que en estos casos el cierre de la aponeurosis está indicado.

Las hernias incisionales se manifiestan a partir de la primera semana postcirugía y sus síntomas incluyen los de obstrucción intestinal como náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal y, en algunos casos, presencia de bulto palpable en los sitios de incisión.

El manejo es realizado por el cirujano general y puede ser mediante laparoscopía o laparotomía.

Para la prevención de las hernias, está indicado el cierre del plano aponeurótico en toda incisión que contemple la inserción de un trocar mayor de 10 mm.

## Lecturas recomendadas

- Bhoyrul S, Vierra MA, Nezhat CR, Krummel TM, Way LW. Trocar injuries in laparoscopic surgery. *J Am Coll Surg.* 2001; 192: 677-683.
- Brill A. Electrosurgery: Principles and practice to reduce risk and maximize efficacy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011; 38 (4): 687-702.
- Brosens I, Gordon A. Bowel injuries during gynaecological laparoscopy: a multinacional survey. *Gynaecol Endosc.* 2001; 10: 141-145.
- Chapron CM, Pierre F, Lacroix PF, Querleu D, Lansac J et al. Major vascular injuries during gynecologic laparoscopy. *J Am Coll Surg.* 1997; 185 (5): 461-465.
- Chapron C, Querleu D, Bruhat MA, Madelenat P, Fernandez H et al. Surgical complications of diagnostic and operative gynaecological laparoscopy: a series of 29,966 cases. *Hum Reprod.* 1998; 13: 867-872.
- Chapron C, Pierre F, Harchaoui Y, Lacroix S, Beguin S et al. Gastrointestinals injuries during gynaecological laparoscopy. *Hum Reprod.* 1999; 14 (2): 333-337.
- Chi DS, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Awtry C, Hummer A et al. Ten-year experience with laparoscopy in a gynecologic oncology service: Analysis of risk factors for complications and conversion to laparotomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191 (4): 1138-1145.
- Donnez O, Jadoul P, Squifflet J, Donnez J. A series of 3190 laparoscopic hysterectomies for benign disease from 1990 to 2006: Evaluation of complications compared with vaginal and abdominal procedures. *BJOG.* 2009; 116 (4): 492-500.
- Donnez O, Donnez J. A series of 400 laparoscopic hysterectomies for benign disease: A single centre, single surgeon prospective study of complications confirming previous retrospective study. *BJOG.* 2010; 117 (6): 752-755.
- Härkki-Siren P, Kurki T. A nationwide analysis of laparoscopic complications. *Obstet Gynecol.* 1997; 89: 108-112.
- Härkki-Siren P, Sjöberg J, Kurki T. Major complications of laparoscopy: a follow-up. finnish study. *Obstet Gynecol.* 1999; 94: 94-98.
- Hasson HM. Open laparoscopy: A report of 150 cases. *J Reprod Med.* 1974; 12 (6): 234-238.
- Hasson HM, Parker WH. Prevention and management of urinary tract injury in laparoscopic surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1998; 5: 99-112.

- Jansen FW, Kapiteyn K, Trimbos-Kemper T, Hermans J, Trimbos JB. Complications of laparoscopy: A prospective multicentre observational study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104 (5): 595-600.
- Lajer H, Widecrantz S, Heisterberg L. Hernias in trocar ports following abdominal laparoscopy: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997; 76: 389-393.
- Makai G, Isaacson K. Complications of gynecologic laparoscopy. *Clin Obstet Gynecol.* 2009; 52 (3): 401-411.
- Ostrzenski A, Radolinski B, Ostrzemska DM. A review of laparoscopic ureteral injury pelvic surgery. *Obstet Gynecol Surv.* 2003; 58: 794-799.
- Palmer R. Safety in laparoscopy. *J Reprod Med.* 1974; 13: 1-5.
- Saidi MH, Sadler RK, Vancaillie TG, Akright BD, Farhart SA et al. Diagnosis and management of serious urinary complications after major operative laparoscopy. *Obstet Gynecol.* 1996; 87 (2): 272-276.
- Van der Voort M, Heijnsdijk EA, Gouma DJ. Bowel injury as a complication of laparoscopy. *Br J Surg.* 2004; 91 (10): 1253-1258.
- Vilos GA, Ternamian A, Dempster J, Laberge PY, The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Laparoscopic entry: A review of techniques, technologies and complications. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007; 29 (5): 433-465.

---

---

Parte V

Uroginecología  
y Cirugía Reconstructiva  
de Piso Pélvico



## Capítulo 36

# INCONTINENCIA DE ORINA

VÍCTOR MIRANDA H. Y JAVIER PIZARRO B.

Los síntomas del tracto urinario bajo se dividen en síntomas de almacenamiento y de vaciamiento. La incontinencia de orina es un síntoma de almacenamiento y se define como la pérdida involuntaria de orina, el que origina un problema social o de higiene para los pacientes que la padecen. Diversos cuestionarios de calidad de vida, tanto generales como específicos para uroginecología, demuestran un deterioro en la calidad de vida de las pacientes que padecen este problema.

Es una patología muy frecuente, que afecta entre el 23% y 35% de las mujeres adultas. Si bien en Chile no se ha medido su impacto en cuanto a costos, en Estados Unidos se estima en 19 billones de dólares aproximados de forma anual, ya que es la principal causa de institucionalización de pacientes ancianos.

Se puede clasificar según su etiología en:

- **Incontinencia extrauretral:** causada principalmente por fistulas uretrovaginales, vesicovaginales o la implantación ectópica de un uréter en la vagina o uretra.
- **Incontinencia intrauretral:** encontramos tres tipos, la incontinencia de esfuerzo, la urgeincontinencia e incontinencia de orina mixta.

El foco de este capítulo se basa en las causas de incontinencia intrauretrales, ya que son las más habituales.

### Incontinencia de orina de esfuerzo

**Definición.** Pérdida involuntaria de orina ante esfuerzos o ejercicios, y también al toser o estornudar.

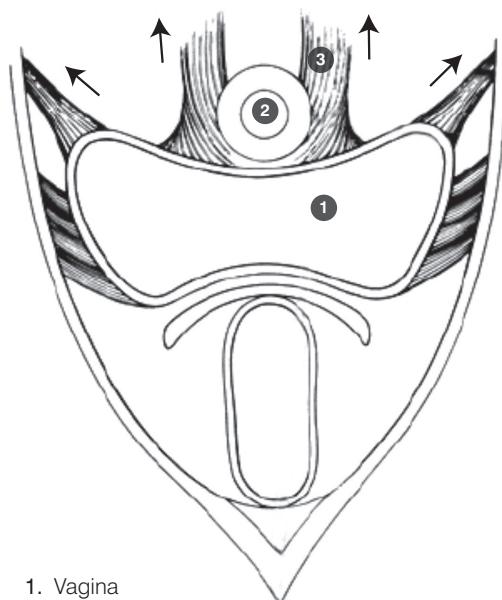
**Epidemiología.** Da cuenta del 30% de las incontinencias de orina. Por lo general se presenta en pacientes cercanas a la cuarta década de la vida y los principales factores predisponentes son: multiparidad (> de 2 partos), incremento en la edad, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en especial por tabaco y menopausia.

**Fisiopatología.** La incontinencia de orina de esfuerzo, se debería a una disfunción del soporte uretral y una alteración de la función del esfínter uretral o deficiencia intrínseca del esfínter (DIE). En la mayoría de las pacientes se observa una mezcla de ambos problemas, predominando la disfunción del soporte en edades más tempranas (cuarta década), incrementando y haciéndose más importante la deficiencia al final de la vida.

La pérdida de soporte uretral habitualmente se debe a la hiperlaxitud del tejido periuretral: ligamentos pubouretrales y del tercio inferior de la pared vaginal anterior (Figura 36-1). Esto lleva a hipermovilidad de la uretra, evitando la normal coaptación de la uretra ante un incremento de la presión intraabdominal. Por otro lado, la deficiencia intrínseca del esfínter se debe a la insuficiente capacidad de las capas mucosa y

muscular de la uretra para ajustarse ante esfuerzos, causada por denervación del esfínter debido a cambios postcirugía, radioterapia, enfermedades neurológicas, entre otras causas.

**Figura 36-1. Mecanismo de soporte uretral**



1. Vagina
2. Uretra
3. Ligamentos pubo-uretrales

**Evaluación.** Toda paciente debe ser evaluada de manera primaria mediante una adecuada historia clínica, urocultivo y prueba de estrés (ejemplo: tos con vejiga llena), en decúbito supino o de pie.

Se pueden agregar otros test como el del cotonito, que consiste en la inserción de un cotonito en la uretra y evaluar el grado de movilidad uretral al toser o realizar valsalva: si es mayor de 30 grados o existe más de 30 grados de diferencia entre la posición incial del cotinito y con valsalva maxima, corresponde a uretra hipermóvil. Se puede realizar una cistometría simple, que es la infusión de un volumen conocido de suero fisiológico tibio, a través de

una sonda Foley o Nelaton, y se utiliza para ello una jeringa de 60 ml, obteniendo información en relación al primer deseo miccional (normal entre 150-200 ml), deseo imperioso, capacidad vesical máxima (400 a 600 ml), y determinando la presencia de contracciones no inhibidas de la vejiga (ver urgeincontinencia), y realizando un test de estrés, el cual puede ser realizado con 100, 200 y 300 ml. Otra manera de objetivar la severidad de la incontinencia es mediante el Pad test o de la almohadilla, que es la medición del cambio en el peso de una toalla higiénica luego de un plazo de tiempo variable (desde 2 hrs hasta 48 hrs) para cuantificar la pérdida de orina. Pese a que este test es uno de los más efectivos para determinar la cuantía de la perdida de orina, no siempre es factible de ser realizado en la práctica clínica habitual. Muy importante es la medición del residuo postmiccional, que debería ser menor a 100 ml (o 20% del total orinado) y es el mejor predictor de disfunción vesical postoperatoria. Asimismo se cuenta con diferentes cuestionarios de calidad de vida y síntomas para evaluar el impacto de este problema en las pacientes.

Otro test muy útil es el estudio urodinámico mono o multicanal, que es similar a la cistometría simple, pero agrega la medición de la presión intravesical, abdominal y del detrusor (sustracción de la presión intravesical y abdominal) mediante transductores en catéteres que se insertan en la vejiga y vagina o recto.

El estudio urodinámico incluye una fase de lleno y otra de vaciamiento. Durante la fase de lleno se evalúa la acomodación vesical, momento en el cual ocurre el primer deseo miccional, deseo intenso u otros síntomas como urgencia miccional. Además se evalúa si ocurre o no ascenso de la presión del detrusor, lo que correspondería a un detrusor inestable. Además se debe evaluar la continencia mediante la evaluación de la presión a la cual ocurre escape urinario durante valsalva, conocido por sus siglas en inglés como VLPP (*Valsalva leak point pressure*). Esto habitualmente se realiza con 100, 200 y 300 cc de lleno vesical. Cuando la presión de perdida es menor a 60 cm

$H_2O$  se considera como diagnóstico de deficiencia intrínseca del esfínter. La fase de vaciamiento evalúa la capacidad de presentar una adecuada presión del detrusor para vaciar la vejiga, dentro de lo cual se debe evaluar la morfología de la curva entre otros parámetros, sin embargo esto no es parte esencial para el presente capítulo.

Se puede realizar también un perfil uretral, si se cuenta con esta implementación en el equipo de urodinamia.

Las siguientes podrían corresponder a indicaciones de estudio del tracto urinario inferior con urodinamia en mujeres con incontinencia de orina de esfuerzo:

- Prueba de esfuerzo negativa
- Incapacidad de hacer un diagnóstico basado en los síntomas y la evaluación inicial
- Presencia de síntomas de vejiga hiperactiva (urgencia miccional, polaquiuria y nocturia, con o sin incontinencia urinaria de urgencia)
- Cirugía previa del tracto urinario inferior, incluyendo procedimientos fallidos antiincontinencia
- Residuo postmictorial muy elevado, por lo general mayor a 200 ml
- Prolapso de órganos pélvianos grado III o mayor
- Cualquier evidencia de disfunción miccional
- Vejiga neurogénica conocida o sospechada

**Tratamiento.** Se debe ofrecer a toda paciente con incontinencia leve y moderada, como primera línea de tratamiento cambios conductuales, que incluyen un vaciamiento vesical completo y frecuente (cada 2 a 3 horas), reducción de irritantes vesicales como alcohol, cafeína y chocolates, ejercicios del piso pélvico supervisados por al menos 3 meses (ver capítulo de kinesioterapia del piso pélvico). A las pacientes con incontinencia moderada, con mala respuesta a tratamiento conservador, y aquellas pacientes con incontinencia severa o recidivada (que han sido operadas por incontinencia de orina de esfuerzo de modo previo), se les debe ofrecer, al mismo tiempo de la terapia conservadora, una cirugía.

Las opciones quirúrgicas de primera línea son, en la actualidad, los *slings* sintéticos de uretra media. El concepto detrás de esta cirugía es el posicionamiento de una malla de polipropileno (material no absorbible) en el tercio medio de la uretra, sin tensión, logrando colapsar la uretra frente al aumento de la presión intraabdominal. Los *sling* de uretra media más utilizados en la actualidad son el retropúbico o TTV<sup>®</sup> (*Tension Free Vaginal Tape*) y el trasobturatriz o TOT<sup>®</sup> (*Trans Obturator Tape*), ambos con tasas de éxito cercanas o superiores al 80-90% al año de cirugía, porcentaje que tiende a disminuir con el transcurso del tiempo, especialmente en TOT comparado con TTV, para acercarse al 70%, en estudios con 17 años de seguimiento para TTV.

Aunque en casos especiales, como recurrencias o contraindicaciones para el uso de mallas sintéticas, se pueden realizar otras cirugías como el Burch o *sling* pubovaginales. Burch consiste en la elevación del cuello vesical, mediante suturas no reabsorbibles, que previa disección del espacio de Retzius, se ubican en el tejido parauretral y se fijan a los ligamentos de Cooper. Esta cirugía aún vigente tiene reportado un éxito cercano al 68-80%, dependiendo de la serie evaluada. En los *sling* pubovaginales se realiza una técnica similar, pero mas extensa en su disección, a los *slings* sintéticos utilizando aponeurosis del recto abdominal o fascia lata para la fabricación del *sling*. Las tasas de éxito son similares a los *slings* sintéticos (80-90%), pero se asocian a tasas más altas de disfunciones miccionales las cuales llegan hasta un 30%, requiriendo la sección del *sling*. Sin embargo, cuando esto es necesario es infrecuente la reaparición de incontinencia urinaria.

### Urgeincontinencia (vejiga hiperactiva)

**Definición.** Pérdida involuntaria de orina, acompañada o inmediatamente precedida de urgencia. Se define urgencia como el deseo súbito de orinar que es difícil de contener.

El término detrusor hiperactivo se guarda para la presencia de contracciones no inhibidas

durante la cistometría del estudio urodinámico multicanal.

**Epidemiología.** Varía con la edad y en general se estima que hasta un 30% de las mujeres sufren de este problema; si se acota a mujeres sobre 65 años, su proporción sube a 37%. Su prevalencia se incrementa de manera clara con la edad, el estudio EPINCONT (de EPidemiology of INCOntinence en el condado de Nord-Trøndelag) demuestra que el alcance de la incontinencia de orina mixta y de urgencia se tiende a incrementar a expensas de una disminución en la incontinencia de esfuerzo, después de la quinta década de la vida.

**Fisiopatología.** La mayoría de los casos son idiopáticos, aunque existe una larga lista de etiologías conocidas, que se deben descartar durante su estudio (Tabla 36-1).

**Tabla 36-1.** Etiologías de la vejiga hiperactiva

<b>Enfermedades neurológicas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esclerosis múltiple</li> <li>• Enfermedad cerebrovascular</li> <li>• Parkinson</li> <li>• Alzheimer</li> </ul>
<b>Irritantes locales de la vejiga</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cistitis</li> <li>• Cuerpos extraños (cálculos, material de sutura)</li> </ul>
<b>Obstrucción del flujo urinario</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumores</li> <li>• Prolapso de órganos pélvicos (cistocele, prolápso apical)</li> <li>• Cirugías previas por incontinencia</li> <li>• Medicamentos (Parasimpático-miméticos)</li> </ul>

**Evaluación.** Similar a la evaluación realizada en pacientes con incontinencia de orina de esfuerzo. Se agrega una acuciosa evaluación neurológica periférica, estado mental de la paciente y medicamentos que usa (no olvidar problemas

de polifármacos en adultos mayores). Se debe agregar test como urodinamia multicanal cuando existe una falla en el tratamiento convencional, resultado incierto de la evaluación básica, disfunción vesical persistente (por ejemplo, residuos postmiccionales levados, en paciente sin prolapo) y en pacientes con prolapo de órganos pélvicos. Siempre se debe considerar cistoscopia en pacientes con hematuria sin infección urinaria y urgeincontinencia o incontinencia de urgencia (descartar tumores intravesicales y cálculos), y también en pacientes con historia de cirugías por prolapo o antiincontinencias previas (descartar material de sutura o sintético intravesical).

**Tratamiento.** Dependiendo de la severidad de los síntomas y del deterioro de la calidad de vida de la paciente en cuestión, los tratamientos que se describirán se pueden iniciar de modo secuencial o al mismo tiempo:

- **Entrenamiento vesical:** hay tres componentes fundamentales en el entrenamiento vesical: la educación (enseñar al paciente de qué se trata su problema), orinar por intervalo de tiempo (se les enseña a las pacientes a tratar de resistir o inhibir la urgencia y orinar cada 2 a 3 horas, restringiendo la ingesta de líquidos, por ejemplo), y por último, el refuerzo positivo.
- **Medicamentos:** los antimuscarínicos son los medicamentos de elección en el tratamiento de la urgeincontinencia. El objetivo de estos fármacos es bloquear la contracción del músculo detrusor, al bloquear los receptores muscarínicos (M2 y M3). Estos medicamentos están contraindicados en pacientes con retención gástrica, retención urinaria, hipersensibilidad a ellos y glaucoma de ángulo cerrado. El principal problema del uso de estos fármacos son sus efectos no deseados, los que incluyen boca seca, ojos secos, gastroparesia, constipación, reflujo gastroesofágico y somnolencia. Menos comunes son las jaquecas, edema periférico, alargamiento del QT y arritmias asociadas,

**Tabla 36-2.** Antimuscarínicos disponibles en Chile

Antimuscarínico	Nombre comercial	Dosis
Oxibutinina LI	Urazol® , Uricont®	5 mg (2 a 3 veces por día)
Oxibutinina LR	Urazol CR®, Uricont TU®	10 mg (una al día)
Tolterodina LI/LR	Detrusitol® / Detrusitol SR®	2 mg (2 veces al día)/4 mg (una vez al día)
Trospium LI	Spasmex®	30 mg (2 veces al día)
Solifenacina	Vesicare®	5 mg (una vez al día)
Darifenacina	Oralafi®	7,5 mg (una vez al día)

LI: Liberación inmediata. LR: Liberación retardada.

y depresión del sistema nervioso central en ancianos con enfermedades cognitivas. Cabe destacar que existen cinco tipos de receptores muscarínicos conocidos en la actualidad, distribuidos en nuestro cuerpo, y por esto es que el bloqueo no selectivo genera mayor número de efectos adversos. En la medida en que usamos fármacos de generación más nueva, dada la selectividad de estos por receptores M2 y en especial M3, la aparición de estos efectos es menor. Aun así la adherencia al tratamiento a largo plazo es bastante baja, no alcanzando más de 30% al año de uso, lo que complica el manejo de pacientes con diagnóstico de vejiga hiperactiva (Tabla 36-2, con los medicamentos disponibles en Chile y sus dosis). Otra opción farmacológica corresponde a beta 3 agonistas (Mirabegron) los cuales actúan por una vía de acción diferente a los anticolinérgicos, con resultados similares, pero sin los efectos adversos ya mencionados. Lamentablemente esta opción no se encuentra disponible en Chile por el momento.

- **Neuromodulación y bótox intravesical:** son terapias que se les puede ofrecer a las pacientes que no responden de manera primaria a las medidas conductuales y farmacológicas. Ambos tratamientos con

respuestas sobre el 70-80% a cinco años, en pacientes con falla a terapia primaria. Pese a la alta efectividad de ambas terapias y su disponibilidad en nuestro país, el factor limitante para el acceso es el alto costo.

- **Cirugía:** son infrecuentemente utilizadas hoy, por su complejidad y complicaciones. Se incluyen en este grupo la cistoplastía que aumenta el tamaño vesical, procedimientos de derivación urinaria, como la creación de conductos ileales y la denervación vesical.

### Incontinencia de orina mixta

**Definición.** Pérdida involuntaria de orina, acompañada o de inmediato precedida de urgencia, y también por esfuerzo o ejercicio.

**Epidemiología.** Es con probabilidad la más común de las causas de incontinencia. Su prevalencia varía entre el 29% y 62%, se asocia a pacientes con más de dos partos vaginales, historia de partos instrumentales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades neurológicas. Mujeres con incontinencia de orina mixta (IOM) tienden a tener un mayor grado de severidad en los síntomas de incontinencia comparadas con pacientes con IOM y urgeincontinencia. Se presenta por lo general en mujeres sobre la sexta década de vida.

**Fisiopatología.** Existen diferentes teorías, la primera corresponde a la mezcla de dos patologías independientes como la incontinencia de orina mixta y la urgeincontinencia, con sus respectivas etiologías individuales ya descritas con anterioridad. La segunda teoría se basa en que la pérdida de soporte uretral también produce un paso activo (al toser, reír, estornudar) o pasivo de orina al tercio proximal de la uretra, desencadenando un estímulo nervioso, que genera urgencia y contracciones del detrusor, que son inicialmente suprimidos. Con posterioridad se producirían los cambios miopáticos o neuropáticos que generaría impulsos más intensos y efectivos, que llevarían a la disminución del tono de los músculos del piso pélvano y descenso uretral, ocasionando la incontinencia.

**Evaluación.** Es similar a las mujeres con incontinencia de orina de esfuerzo, eso si la historia clínica se correlaciona mal con los hallazgos urodinámicos, por lo que a este grupo de pacientes se les tiende a estudiar con cistometría simple o urodinamia multicanal, dependiendo de la disponibilidad.

**Tratamiento.** No existe consenso en cómo se debe tratar este grupo de pacientes, aunque se deberían ofrecer medidas generales a todas ellas, como entrenamiento vesical y la eliminación de irritantes vesicales. Según la opinión de los expertos, se tratan primero los síntomas predominantes, es decir, si los síntomas que causan mayor deterioro de la calidad de vida de la paciente en cuestión es la incontinencia de orina de esfuerzo, se le debe ofrecer kinesioterapia o cirugía, dependiendo de la severidad y una vez tratada la incontinencia, ofrecer antimuscarínicos si los necesitara.

## PRINCIPALES RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Recomendaciones tipo A (basadas en evidencia de buena calidad y consistentes):

- Realizar urocultivo en todas las pacientes que consultan por incontinencia de orina de esfuerzo (IOE)
- En pacientes con IOE pura, no complicada no sería necesario estudio urodinámico para iniciar tratamiento
- En pacientes con IOE moderada a severa, candidatas a tratamiento quirúrgico, se les debería ofrecer en primera instancia slig sintéticos de uretra media (TVT o TOT)
- El entrenamiento vesical por sí solo, mejora la sintomatología de la urgeincontinencia comparada con no tratamiento
- El uso fármacos antimuscarínicos mejoran la sintomatología y la calidad de vida de pacientes con urgeincontinencia, comparado con placebo

### Recomendaciones tipo B (basadas en evidencia científica de limitada calidad o inconsistentes):

- Estudios de oficina como la cistometría simple aportan similar información que la urodinamia multicanal en pacientes con IOE y urgeincontinencia
- En pacientes con urgeincontinencia y con mala respuesta a fármacos anticolinérgicos, se les puede ofrecer neuromodulación sacra o bótox intravesical
- En pacientes con recidiva de IOE, postcirugía, se les debería ofrecer un *sling* suburetral retropúbico (TVT) como primera opción

### Recomendacione tipo C (basadas en consensos u opinión de expertos):

- No lleve a cabo en forma rutinaria el estudio urodinámico cuando se haga tratamiento conservador de la incontinencia urinaria

- Realice urodinamia antes de la cirugía de incontinencia urinaria si existen síntomas de vejiga hiperactiva, historia de cirugía previa, sospecha de dificultad miccional (o residuo postmiccional muy elevado) y prolapsode órganos pélvicos extravaginal
- En el tratamiento de la incontinencia de orina mixta, se debe tratar de manera primaria el síntoma de deterioro y mayoritariamente la calidad de vida de las pacientes

### Lecturas recomendadas

Lapitan M, Cody J. Open retropubic colposuspension for urinary incontinence in women. Cochrane Library. 2012.

Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJC. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults (review). Cochrane Library. 2012.

Nager C, Brubaker L, Litman H, Zyczynski H, Varner E et al. (Urinary incontinence treatment network). A randomized trial of urodynamic testing before stress-incontinence surgery. NEJM. 2012; 366 (21): 1987.

Ritcher H, Albo M, Zyczynski H, Kenton K, Norton P et al. (Urinary incontinence treatment network). Retropubic versus Transobturator Midurethral Slings for Stress Incontinence. NEJM. 2010; 362 (22): 2066.

Steward WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P et al. Prevalence and burden of overactive bladder in United States. World J Urol. 2003, 20: 327-336.

Urinary incontinence in women. British Medical Journal Best Practice. 2015.

Walters MD, Karram MM, eds. Urogynecology and reconstructive pelvic surgery. Filadelfia: Mosby Elsevier; 2007.

## Capítulo 37

# EVALUACIÓN Y MANEJO DEL PROLAPSO GENITAL

JAVIER PIZARRO, RODRIGO PINEDA, VÍCTOR MIRANDA Y HOWARD GOLDMAN

## INTRODUCCIÓN

El prolапso de los órganos pélvicos (POP) corresponde al descenso anormal o herniación de esos órganos a través del canal vaginal. Aproximadamente 50% de las mujeres lo desarrollan, pero solo 10-20% de ellas buscan un tratamiento. En subgrupos seleccionados, como por ejemplo en mujeres mayores de 80 años, la prevalencia ha sido reportada en 37%. Recientemente, se ha informado que el riesgo de requerir una cirugía por su causa durante la vida alcanza al 12%. El prolапso de órganos pélvicos puede afectar la calidad de vida a través de diversas limitaciones físicas, depresión, pobre percepción de la autoimagen, deterioro de la participación en actividades sociales, además de las funciones fisiológicas de la vejiga, intestino y síntomas sexuales. Con frecuencia coexisten los síntomas de estas tres esferas, asociándose a un mayor impacto negativo en la calidad de vida, lo que ha sido demostrado como independiente del estadio del prolапso de órganos pélvicos.

## FACTORES DE RIESGO

**Paridad.** Múltiples investigaciones describen un aumento del riesgo de prolапso de órganos pélvicos con el incremento de la paridad. Uno de los estudios más representativos es el de Planificación Familiar, de Oxford, estudio de cohorte prospectivo de más de 17.000 mujeres

seguidas durante 17 años, que en comparación con la nuliparidad, el riesgo de ingreso hospitalario por prolапso de órganos pélvicos aumentó después del primer parto (4 veces) y el segundo nacimiento (8 veces), y luego creció con menor rapidez para los nacimientos posteriores (terceros: 9 veces; cuarto: 10 veces).

Entre las mujeres que tuvieron hijos, se ha estimado que 75% del prolапso puede atribuirse al embarazo y parto.

No solo el parto vaginal es un factor para desarrollarlo, ya que las pacientes que han presentado trabajo de parto y que al final se les realizó una cesárea, tienen un mayo riesgo de presentar un prolапso genital.

**Edad.** Existe un crecimiento de las tasas de prolапso en la medida en que aumenta la edad de las pacientes. Se ha encontrado un incremento de 40% de riesgo de prolапso por cada 10 años de aumento de la edad.

**Obesidad.** El sobrepeso y la obesidad ( $IMC > 25$ ) son factores que influyen en el desarrollo de prolапso de los órganos pélvicos. Las pacientes obesas tienen un riesgo aumentado al doble de desarrollarlo, comparado con las mujeres eutróficas. No es evidente la relación entre bajar de peso y mejoría del prolапso, aunque hay evidencia de un alivio de los síntomas de prolапso en pacientes sometidas a cirugía bariátrica.

**Histerectomía.** La histerectomía se relaciona con el riesgo de desarrollar prolapo apical, lo que además se asocia con la edad y la vía de la cirugía, ya sea abdominal o vaginal. Hay más riesgo de prolapo si la cirugía se realizó por vía vaginal y no se asoció algún procedimiento para fijar la cúpula.

**Raza y origen étnico.** Los datos sugieren que las mujeres afroamericanas tienen una menor prevalencia de prolapo de los órganos pélvianos sintomático que otros grupos raciales o étnicos. Un estudio de cohorte prospectivo de 2.270 mujeres encontró que el riesgo en las mujeres latinas y blancas era de 4 a 5 veces más alta que en las mujeres afroamericanas.

**Factores genéticos.** Una revisión sistemática de 16 estudios encontró un mayor riesgo, 2,5 veces mayor, de prolapo en mujeres con antecedentes familiares de la enfermedad.

### Otros factores de riesgo

- La constipación crónica es un factor de riesgo para el prolapo de los órganos pélvianos, probablemente debido a los incrementos repetitivos en la presión intraabdominal.
- Trabajos que incluyen levantar peso han mostrado en algunos casos ser factores de riesgo para desarrollarlo.
- Enfermedades del tejido conectivo como el síndrome de Ehlers-Danlos o anomalías congénitas (extrofia vesical) contribuyen al prolapo de los órganos pélvianos.

### PREVALENCIA

Es difícil definir la prevalencia del prolapo de los órganos pélvianos, dada la gran diversidad de criterios diagnósticos. Además, que algunos estudios incluyen tanto pacientes sintomáticas como asintomáticas y otros solo las sintomáticas. También está el hecho de que hay pacientes que presentando prolapo genital, no consultan por diferentes factores.

Un estudio transversal en Estados Unidos, con 1.961 mujeres de entre 20 y 80 años que fueron entrevistadas, donde se definió como prolapo sintomático, una respuesta positiva a la pregunta: “¿Experimenta abultamiento o algo caído, que se puede ver o sentir en el área vaginal?”. Reportó una prevalencia de 2,9% de los prolapsos de los órganos pélvianos, aunque se cree que existe una mayor prevalencia basado en el número de hospitalizaciones en Estados Unidos por estos tratamientos.

Los estudios basados en población general reportan un riesgo de entre 11% y 19% de ser sometidas a cirugía por prolapo o incontinencia durante toda la vida en las mujeres. Estos datos probablemente subestiman el número con prolapo de los órganos pélvianos, ya que muchas mujeres no se someten a la cirugía.

### ANATOMÍA DEL PISO PÉLVICO

El soporte anatómico de los órganos pélvicos en mujeres es proporcionado por una interacción entre los músculos del piso pélvico y el anclaje de los ligamentos a la pelvis ósea. El complejo músculo elevador del ano, compuesto por los músculos pubococcígeo, puborrectal e iliococcígeo, proporciona una firme y elástica base sobre la que se apoyan los órganos pélvicos.

Los ligamentos útero sacros y cardinales, que son condensaciones de la fascia endopélvica fijadas en la pelvis ósea, estabilizan los órganos pélvicos en la posición correcta para que los músculos pélvicos pueden proporcionar un soporte óptimo.

La inervación de la región pélvica proviene de los segmentos S2, S3 y S4 de la médula espinal, que se fusionan para formar el nervio pudendo. El nervio pudendo inerva el esfínter anal externo, mientras que los elevadores, los músculos coccígeo y el diafragma urogenital, están inervados por una conexión directa de S2, S3, S4. El adecuado funcionamiento de la inervación mantiene el tono muscular, el que traccionando los ligamentos, sostiene los órganos en la situación correcta. Es

decir, en conjunto los músculos, ligamentos y la inervación participan en el soporte de los órganos pélvicos y de la continencia.

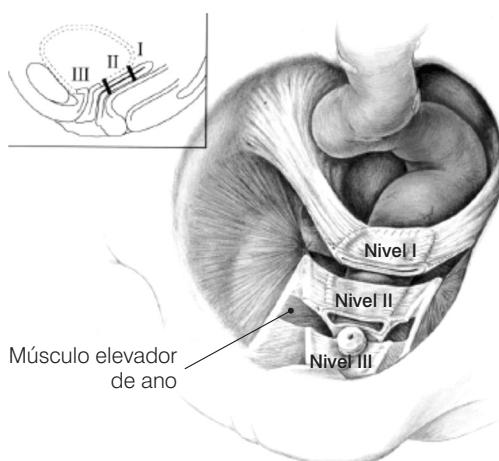
Esta interacción músculo ligamentosa y su adecuado funcionamiento es vital para evitar el desarrollo del prolusión de los órganos pélvicos. La pérdida de soporte por una lesión de los músculos puborrectales, que se puede producir durante el parto, explicaría entre 30% y 60% de las veces la etiopatogenia del prolusión. Gracias al uso de imágenes hemos podido encontrar una desinserción uni o bilateral del músculo puborrectal de su inserción en la sínfisis del pubis, lo que recibe el nombre de avulsión. Esto incrementaría el hiato genital y pondría todo el soporte de los órganos pélvicos en la fascia endopélvica y sus ligamentos, con el subsecuente daño y desarrollo del prolusión.

## NIVELES DE SOPORTE

En la actualidad es reconocida la clasificación de los niveles de soporte del piso pélvico descritos por DeLancey (Figura 37-1).

Todos los niveles de soporte se conectan a través de una red de apoyo continuo de la fascia endopélvica.

**Figura 37-1. Niveles de DeLancey**



**Nivel 1.** Complejo ligamentos uterosacro y cardinales suspende el útero y la vagina superior al sacro y lateralmente a la pared de la pelvis.

El nivel 1 proyecta fibras verticales hacia el paracolpo, que son una continuación del complejo del ligamento uterosacro y cardinal que se inserta de forma variable en el cuello uterino y la vagina.

Los ligamentos se originan en el cuello uterino en 33%; en el cuello uterino y la vagina, en 63%; y solo en la vagina, en 4%.

La pérdida de nivel 1 contribuye al prolusión del útero o ápice vaginal.

**Nivel 2.** Fijación lateral de la vagina a la fascia del músculo elevador del ano y al arco tendineo de la fascia pélvica (línea blanca).

Un compromiso del nivel 2 anterior produce un defecto anterior de la pared vaginal (cistocele) y en el caso de que sea un defecto posterior, puede producir un rectocele alto.

**Nivel 3.** El cuerpo perineal, la membrana perineal y los músculos perineales superficiales y profundas, en conjunto, dan soporte el tercio distal de la vagina.

Un defecto anterior del nivel puede resultar en la hipermovilidad uretral, mientras que un defecto posterior puede resultar en un rectocele distal o descenso perineal.

## EVALUACIÓN DE LA PACIENTE CON POP

### Historia clínica

La anamnesis es fundamental en la evaluación del prolusión de los órganos pélvicos (POP), independiente del rango etario de la paciente. Los síntomas más comunes del POP y su descripción se muestran en la Tabla 37-1.

**Síntomas de bulto vaginal.** El síntoma de bulto puede empeorar a medida que avanza el día y mejorar cuando la paciente se encuentra en posición supina. Los estudios han mostrado que el bulto vaginal es el síntoma más habitual

**Tabla 37-1.** Síntomas más comunes de prolапso genital y su descripción

Síntoma	Descripción
Bulso vaginal	Sensación de "bulso" o "algo que baja" a través del introito vaginal
Presión pélvica	Queja de aumento de pesadez o algo "que tira" en la región suprapubiana
Sangrado, flujo genital, infección	Sangrado vaginal, flujo o infección en el contexto de POP ulcerado
Digitalización	Queja de requerir reducir el POP digitalmente o aplicar presión manual-vaginal o perineal, o a la vagina o recto para permitir la micción o defecación
Dolor lumbar bajo	Queja de dolor lumbar, sacro (o similar a dismenorrea), asociado temporalmente con POP

en una paciente con prolапso de los órganos pélvianos, con una alta sensibilidad y especificidad clínicamente relevante. Por esta razón, el uso de "¿Usted siente un bulso vaginal que molesta?" como única pregunta, debiera ser usada como una herramienta de *screening* de alta utilidad. Algunas pacientes pueden reportar una sensación de pesadez en la pelvis o dolor lumbar que empeora en la última parte del día. Cuando el estadio del prolапso es mayor, algunas pacientes pueden presentar dispareunia o dificultad en la penetración. En ocasiones las pacientes pueden presentar sangrado secundario a la irritación del bulso vaginal.

#### Síntomas del tracto urinario:

- Debe evaluarse la presencia de síntomas de incontinencia de orina de esfuerzo (IOE). La pérdida de orina ocurre como resultado del aumento de la presión intraabdominal secundario a tos, estornudo, levantar peso u otras actividades. Por lo habitual este síntoma mejora a medida que el prolапso de los órganos pélvianos empeora por el acodamiento de la unión vesicouretral. Este síntoma puede empeorar o hacerse evidente una vez que se realiza algún tratamiento para el prolапso.

- Otro síntoma común que debe ser interrogado es la incontinencia de urgencia. En este caso la pérdida de orina ocurre en el contexto de la sensación de urgencia miccional, la que es percibida con anterioridad al escape de orina. Es importante señalar que estos síntomas pueden mejorar, no ser modificados o incluso empeorar con el tratamiento del prolапso de los órganos pélvianos.
- Otro aspecto a discutir con la paciente son los síntomas obstructivos urinarios como la latencia, goteo terminal y chorro lento. Estas pacientes pueden presentar vaciamiento vesical incompleto y residuo postmiccional elevado. A la vez pueden requerir digitalización de la vejiga para lograr un vaciamiento completo. Las infecciones urinarias recurrentes son una condición frecuente en este subgrupo como consecuencia del vaciamiento incompleto. No es poco común encontrar insuficiencia renal en pacientes con prolапso de los órganos pélvianos severos, secundario a acodamiento ureteral. Pese a que hasta 8% de las pacientes pueden presentar hidroureteronefrosis al momento de la cirugía de prolапso, menos de 1% presenta hidronefrosis severa.

**Síntomas intestinales.** Las pacientes pueden presentar síntomas de defecación obstruida que requiera reducción del prolapo de los órganos pélvianos para lograr defecar. Ocasionalmente las pacientes deben realizar digitalización para extraer deposiciones del canal rectal. Es fundamental interrogar a las pacientes sobre incontinencia fecal. Este último es un síntoma subestimado por los clínicos, aunque puede llegar a estar presente en 50% de las pacientes con prolapo de los órganos pélvianos sintomático.

**Actividad sexual.** Conocer si las pacientes son sexualmente activas es fundamental en la evaluación del prolapo, ya que esto puede modificar la preferencia de tratamiento por parte de la paciente. Dentro de estas opciones se incluyen pesarios que no permiten actividad sexual por vía vaginal como también algunas opciones quirúrgicas no reconstructivas que ocluyen el canal vaginal.

**Patología uterina.** Es fundamental descartar la presencia de metrorragia postmenopáusica como también certificar la ausencia de patología cervical antes de cualquier tratamiento quirúrgico.

**Comorbilidades.** Es de alta relevancia interrogar a las pacientes en detalle con respecto a su historia médica. Por ejemplo, algunas pacientes pueden no ser buenas candidatas a cirugía por motivos médicos o de modo eventual podrían no estar en condiciones de suspender un tratamiento anticoagulante. Por otro lado, algunas condiciones se asocian a aumento de la presión intraabdominal como tos crónica o constipación severa, lo que puede asociarse a un mayor riesgo de recurrencia del prolapo de los órganos pélvianos postcirugía.

**Antecedentes quirúrgicos.** Es fundamental conocer los detalles de cirugías previas. La vía de una potencial cirugía puede verse modificada en caso de histerectomía previa. También el antecedente de cirugías intraabdominal y pélvianas

extensas pueden determinar si la vía más adecuada es abdominal o vaginal.

El factor más importante para determinar cómo se manejará la gran mayoría de mujeres con prolapo de los órganos pélvianos es el **grado de molestia** que provoca el paciente. Si una paciente no tiene ningún síntoma desagradable asociado al prolapo, es muy raro que requiera tratamiento, independiente del estadio de este.

### Examen físico

**Aspecto general.** Es importante determinar la condición física en general del paciente. En caso de que la paciente sea frágil o tenga una movilidad limitada, una cirugía intraabdominal más agresiva no sería la mejor opción.

**Examen abdominal.** Se debe evaluar con especial detalle si existen incisiones en el abdomen o evidencias de algún tumor. En el primer caso si existen múltiples y extensas cicatrices, eventualmente la vía quirúrgica abdominal no sería la mejor opción. En caso de encontrarse hernias sintomáticas, estas podrían ser reparadas al momento de la cirugía.

### Examen pélviano:

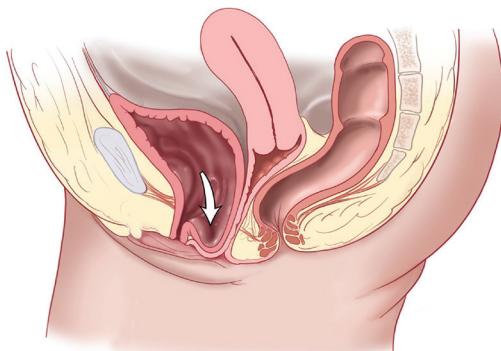
- En caso de que la paciente responda positivamente a “¿Usted siente un bulto vaginal que molesta?”, debe ser sometida a un examen pélviano para descartar la presencia de prolapo de los órganos pélvianos.
- El método estandarizado para cuantificar el prolapo de los órganos pélvianos corresponde al Pelvic Organ Prolapse Quantification o POP-Q. Este sistema es ampliamente utilizado en la literatura.
  - El sistema POP-Q evalúa el descenso del compartimiento anterior (Aa, Ba), posterior (Ap, Bp) y apical (C, D). Además, incluye la medición del largo total vaginal, hiato genital (desde el meato uretral a la horquilla vulvar posterior) y cuerpo perineal. Finalmente, el prolapo de los órganos pélvianos

puede ser clasificado en estadio 0 –sin prolapso– a IV –procidencia genital–. Sin embargo, el prolapso de los órganos pélvianos clínicamente relevantes que requieren tratamiento son aquellos en que el punto de mayor prolapso protruye más allá del himen (estadio  $\geq$  II).

- Cuando es realizado por subespecialista su medición toma menos de dos minutos, presentando alta especificidad y sensibilidad. En la población chilena, a mayor estadio se ha demostrado correlación con una peor calidad de vida.
- Sin embargo, en el contexto de una evaluación realizada por un no subespecialista, esta cuantificación no es necesaria en forma rutinaria.
- La evaluación del prolapso de los órganos pélvianos debe ser realizada con vejiga vacía (y si es posible con recto vacío) en posición supina. No obstante, si en esta posición el prolapso no es visible en una paciente que reporta bulbo vaginal, el examen debe repetirse de pie.

Es importante identificar el compartimento afectado al momento de definir posibles tratamientos:

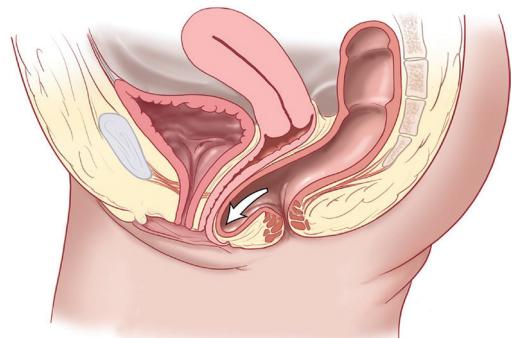
**Figura 37-2. Prolapso de compartimento anterior. Cistocele**



Fuente: R. Papalardo, CCF © 2009.

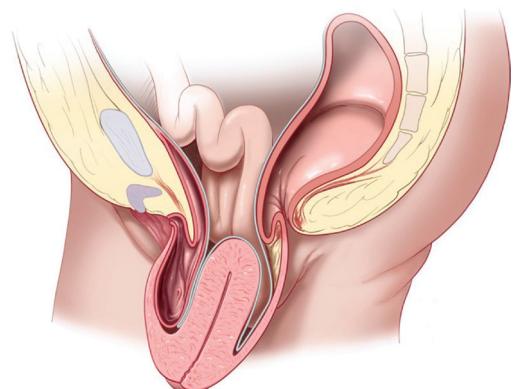
anterior (cistocele [Figura 37-2]), posterior (rectocele [Figura 37-3]) y apical (histerocele o prolapso de cúpula [Figura 37-4]). Una manera simple de determinar el compartimento afectado es utilizar la mitad inferior de un espéculo. Con el espéculo en la pared vaginal posterior se le solicita a la paciente realizar la maniobra de Valsalva. Con esta se desenmascara el prolapso de los órganos pélvianos de pared anterior (cistocele). Se debe prestar especial atención al descenso del

**Figura 37-3. Prolapso de compartimento posterior. Rectocele**



Fuente: R. Papalardo, CCF © 2009.

**Figura 37-4. Prolapso de compartimento apical. Procidencia genital**



Fuente: R. Papalardo, CCF © 2009.

cuello/cúpula vaginal. Nuevamente usando la mitad del espéculo, el cuello/cúpula vaginal es identificado y se le pide a la paciente realizar la maniobra de Valsalva. El espéculo debe seguir el descenso para identificar por completo el grado de descenso o estadio de POP-Q a nivel apical. Finalmente, el espéculo es retirado y reinsertado en forma invertida para sostener la pared vaginal anterior. La misma maniobra es repetida para desenmascarar el prolapo de los órganos pelvianos de pared posterior (rectocele).

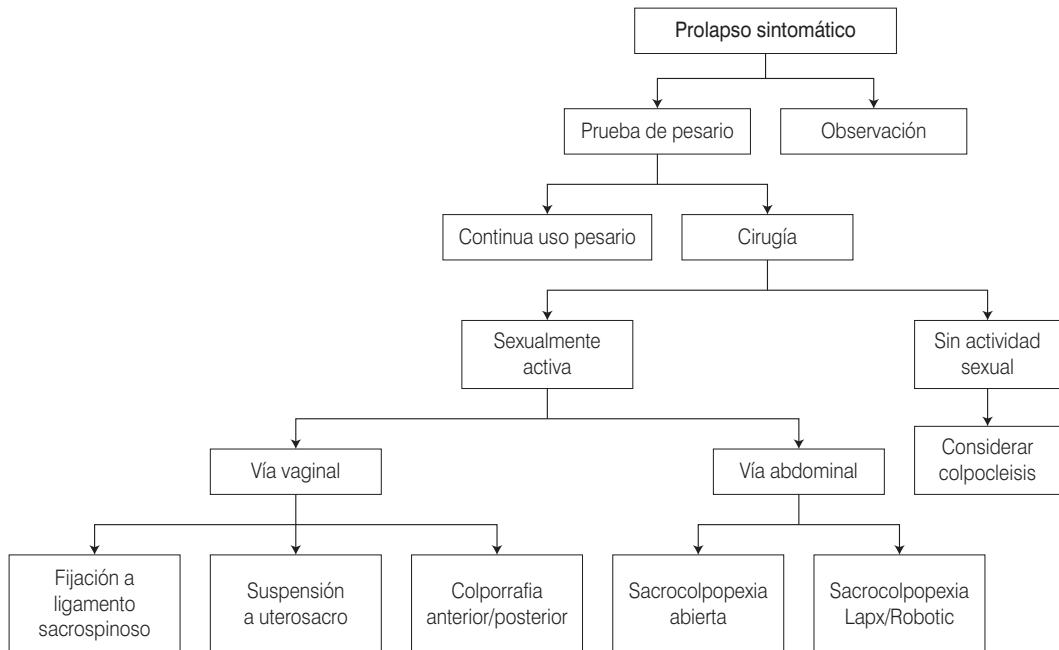
- El hallazgo más importante durante el examen pelviano es la presencia de prolapo que protruja más allá del himen. Esto ya que los prolapsos que superan el himen han sido correlacionados con síntomas y por tanto son los que deben ser tratados en forma específica.
- Asimismo, es necesario evaluar la presencia de incontinencia de orina de esfuerzo oculta. El test de estrés es una manera económica, efectiva y realizable en la consulta para evaluar esta condición. Esto se realiza llenando la vejiga con 200-300 cc de agua estéril o suero fisiológico a temperatura ambiente y pedir a la paciente realizar la maniobra de Valsalva mientras se reduce el prolapo de los órganos pelvianos con la mitad del espéculo en la pared vaginal posterior para observar escape a través del meato uretral. Este método demostró ser no inferior al estudio urodinámico en pacientes sin prolapo de los órganos pelvianos con incontinencia de orina de esfuerzo pura. Actualmente no existe este tipo de estudio comparativo en la literatura para pacientes con prolapo de los órganos pelvianos.
- El cuello debe ser examinado para descartar alteraciones, sobre todo de cáncer cervicouterino o lesiones premalignas. En caso de considerar cirugía, un Papanicolaou reciente es recomendable.

- Otro aspecto importante es evaluar el estado neurológico del piso pelviano. Esto debe incluir examen rectal para evaluar el tono del esfínter.
- Queremos recalcar de nuevo que el factor más determinante para definir la necesidad de un procedimiento quirúrgico es la presencia de síntomas (bulto vaginal), con un examen consistente que incluya la presencia de prolapo de los órganos pelvianos más allá del himen. Es importante señalar que existen muchas pacientes asintomáticas con prolapsos anatómicamente muy significativos. Esas pacientes probablemente no requieren ningún tratamiento.

## OPCIONES DE TRATAMIENTO DEL POP (Figura 37-5)

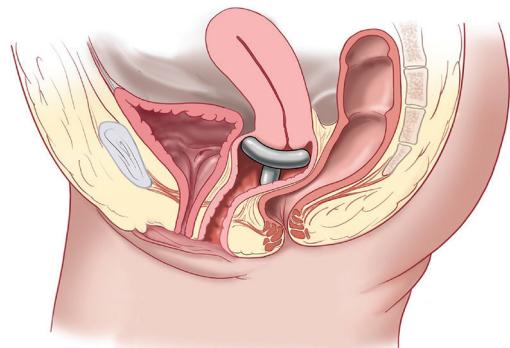
### Tratamientos no farmacológicos

**Evolución natural del POP.** La información disponible sobre la evolución natural del POP es escasa y no concluyente. La incidencia de POP clínicamente relevante ha sido reportada entre 15% y 50%. Bland y Gilchrist describieron empeoramiento del POP en el tiempo, mientras que Bradley y Handa reportaron que la regresión del estadio del POP sintomático es también posible. Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con cautela, ya que las pacientes incluidas en estos estudios no se encontraban activamente buscando tratamiento de POP o decidieron no ser tratadas. De esta forma, es posible pensar que estas pacientes puedan ser menos sintomáticas y que por esa razón decidieron no recibir tratamiento. Bajo este punto de vista la paciente “tipo” con POP puede no estar adecuadamente representada en estos resultados. Nuestro grupo del Hospital Dr. Sotero del Río reportó recientemente 47,5% de progresión en pacientes con POP sintomático que activamente buscaban ser tratadas. En este reporte identificamos que presentar prolapo más allá del himen es un factor independiente que aumenta el riesgo para la progresión del POP en dos veces.

**Figura 37-5.** Algoritmo de tratamiento de prolapso

Tratamientos no quirúrgicos:

- **Kinesioterapia:** la opción de tratamiento menos invasiva corresponde a terapia física de rehabilitación. Existe data que apoya el uso de esta cuando es realizada por un kinesiólogo especializado (ver capítulo de kinesioterapia). Nos parece importante no sobreestimar el efecto de la kinesiología en el tratamiento de POP. Es posible que sea útil en pacientes con prolapso leve o moderado, aunque es difícil sustentar su utilidad en pacientes con POP severo (estadio III o IV).
- **Pesarios:** estos corresponden a dispositivos mecánicos pasivos diseñados para dar soporte a nivel vaginal. Funcionan ocupando espacio a nivel vaginal, siendo una excelente opción no invasiva de tratamiento del POP (Figura 37-6). Este es el más antiguo tratamiento para el prolapso, siendo descrito hace más

**Figura 37-6.** Pesario vaginal *in situ* soportando el POP

Fuente: R. Papalardo, CCF © 2009.

de 2.500 años atrás, y hasta el siglo XIX fue el único tratamiento disponible.

- El uso de pesarios se ha relacionado con mejoría de síntomas de POP y síntomas urinarios; sin embargo, aún hacen falta estudios bien diseñados al respecto.
- Abdool et al., en un estudio randomizado entre cirugía y pesario, reportaron a un año de seguimiento que las pacientes en la rama de cirugía informaron mayor actividad sexual. No obstante, luego de controlar por edad, la diferencia desapareció. Estos resultados deben ser interpretados con cautela, ya que la pérdida de seguimiento fue alta (32% en el grupo pesario y 45% en el grupo cirugía).
- Muchos especialistas y subespecialistas solo consideran el uso de pesario como tratamiento a largo plazo para pacientes con contraindicación quirúrgica. Esta situación no es concordante con lo reportado por Kapoor et al., donde dos tercios de las pacientes prefieren usar pesario cuando este es ofrecido como una opción. Y la Asociación de Obstetras y Ginecólogos Estadounidenses recomienda ofrecer este tratamiento como una de las alternativas terapéuticas a toda paciente que se presente con un prolapso de los órganos pélvicos sintomático.
- La edad de la paciente ( $> 65$  años) ha sido considerada como un factor predictor de éxito. Nuestro grupo reportó resultados satisfactorios en pacientes menores de 65 años. Por esto consideramos que esta terapia debiera al menos ser ofrecida como primera línea de tratamiento, independiente de la edad.
- No existe en la actualidad una evidencia sólida respecto a cómo debe ser el seguimiento de estas pacientes. La recomendación actual es cada 3 meses, para limpiar el pesario y evaluar el estado de la vagina. En los casos en que la paciente es capaz de retirar el pesario, los controles pueden distanciarse o evitarse.

**Opciones quirúrgicas.** La cirugía corresponde al tratamiento definitivo para el prolapso de los órganos pélvicos, asociándose a una baja tasa de complicaciones (< 5%), siendo los efectos cardiovasculares los más comunes. La vía quirúrgica vaginal está asociada a las menores tasas de complicaciones. Por esto debiera ser la vía de elección sobre todo en pacientes mayores.

**Técnicas obliterativas del canal vaginal.** En pacientes no sexualmente activas y que no pretenden reiniciar su actividad sexual vaginal, los objetivos pueden ser algo diferentes. En este subgrupo de pacientes la prioridad es aumentar al máximo la eficacia y durabilidad de la cirugía. Estas pacientes por lo habitual son mayores y en caso de tener alto riesgo quirúrgico, la vía vaginal mínimamente invasiva y extraperitoneal debe ser considerada. La colpocleisis implica el cierre de la mayoría de la vagina, lo que previene la aparición del prolapso de los órganos pélvicos. Si alguna de estas técnicas es la elegida, la paciente debe ser claramente informada de la imposibilidad de coito vaginal en el futuro, lo que debería quedar explícito en el consentimiento informado. Estas técnicas son mínimamente invasivas y muy efectivas, con una tasa de éxito global entre 85% y 97%.

- La **colpocleisis de Le Fort** es la técnica más utilizada en paciente con útero. Zebedee et al. reportaron un estudio con 310 pacientes mayores –edad promedio  $81 \pm 5$ – y seguimiento de 5,5 meses (rango 0,5-87). La tasa de cura subjetiva y objetiva fue de 92,9% y 98%, respectivamente. La tasa de complicaciones fue de 15%, pero la mortalidad fue mucho menor (3/310, 0,9%). La tasa de incontinencia de orina de esfuerzo postcirugía (IOE) fue de 9,7%. Cabe señalar que esta tasa ha sido reportada hasta en 28% de las pacientes. Smith et al. informaron una reducción de la IOE postcirugía al utilizar una cinta suburetral para incontinencia al momento de realizar esta técnica. Una técnica que ha mostrada

muy bajas tasas de IOE postcirugía es la colopoperineoclesis de Labhardt (5,8% sin la necesidad de cintas suburetrales). En nuestra opinión estas diferencias pueden deberse a que esta última técnica no modifica el ángulo del cuello vesical a diferencia de la colpocleisis de Le Fort.

Cirugías reconstructivas. La mejor evidencia disponible sobre técnicas reconstructivas corresponde a una revisión sistemática de la base de datos Cochrane, la cual fue actualizada en 2013.

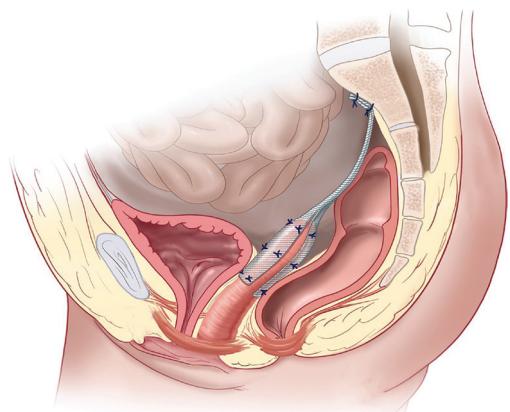
- **Sacrococolpopexia:** corresponde a un procedimiento por vía abdominal en el cual se fija el ápex vaginal al ligamento longitudinal anterior del sacro, utilizando un injerto, por lo habitual una malla sintética irreabsorbible (Figura 37-7). Hoy este procedimiento es realizado por vía laparoscópica o con asistencia robótica.

En la revisión de Cochrane Maher et al. reportaron mejores resultados anatómicos para sacrococolpopexia por sobre la fijación vaginal al ligamento sacroespínoso, pero asociándose mayor tiempo operatorio y recuperación más lenta, como también a mayores costos. Los resultados entre cirugía abierta, laparoscópica o robótica son similares.

- **Procedimientos transvaginales:** en general, estos procedimientos se asocian a una más fácil recuperación, menor dolor y menor riesgo quirúrgico comparado con la vía abdominal. Estas técnicas podrían ser clasificadas como “reparación con tejido nativo” o “procedimientos con malla”.

- **Reparación con tejido nativo:**
  - **Defectos de compartimiento anterior y posterior:** para defectos de compartimento anterior (cistocele) y posterior (rectocele) se reseca mínimamente la pared vaginal y se reduce el defecto hacia anterior o posterior, de manera respectiva. Luego el tejido más fuerte lateral es aplicado en línea media y la

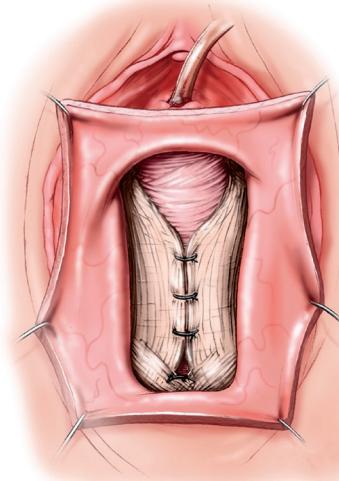
**Figura 37-7. Sacrococolpopexia**



Fijación del ápex vaginal al ligamento longitudinal anterior sacro, utilizando una malla.

Fuente: R. Papalardo, CCF © 2012.

**Figura 37-8. Colporrafia anterior**



El tejido más fuerte lateral es plicado en línea media.

Fuente: R. Papalardo, CCF © 2002.

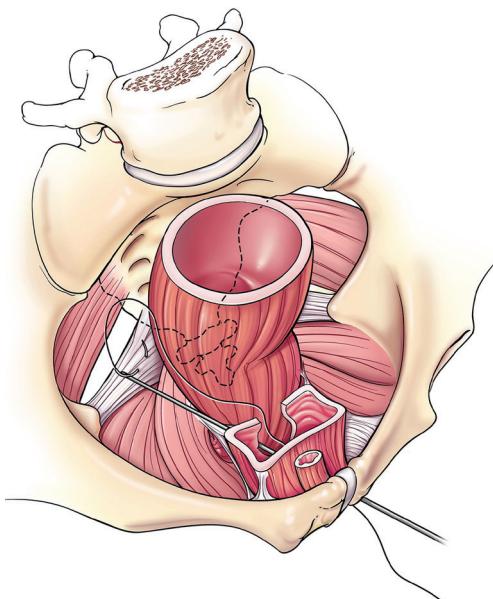
vagina es suturada (Figura 37-8). Para la colporrafia anterior, se ha reportado recurrencia anatómica tan alta como

40-60%, pero la recurrencia sintomática o que requiere reoperación es mucho menor. La alta recurrencia anatómica se debería a un mal diagnóstico de prolapo apical que se asocia en más de 70% con POP anterior, y dado que la colporrafia no corrige el POP apical, es que se producirían estas tasas de recurrencia.

- **Defectos apicales (histerocele o prolapo de cúpula):** existen múltiples técnicas quirúrgicas. Algunas de ellas permiten la preservación uterina (el útero no está intrínsecamente ligado a la fisiopatología del POP). Las dos técnicas más ampliamente utilizadas son la fijación al ligamento sacroespino y la suspensión alta a los ligamentos uterosacros. En el primer procedimiento, se colocan suturas (absorbibles o irreabsorbibles) a través del ligamento sacroespino derecho vía una incisión vaginal (Figura 37-9). Estas suturas son anudadas al nivel de la cúpula vaginal o cérvix. En el segundo procedimiento, las suturas bilaterales son colocadas en los ligamentos uterosacros y luego anudados a la cúpula vaginal. Rondini et al. informaron, en un estudio randomizado entre sacrocolpopexia y fijación a ligamento uterosacro, un 0% contra 17,5% de recurrencia, respectivamente, a 12 meses de seguimiento. Sin embargo, para ambas técnicas la tasa de reoperación por POP es relativamente baja, y sin diferencias significativas en cuestionarios de calidad de vida específicos para POP en ambas técnicas.

- **Procedimientos con malla:** debido al pobre resultado anatómico (principalmente en el compartimento anterior), nuevas técnicas quirúrgicas fueron desarrolladas con el objetivo de mejorar los resultados de las cirugías de POP. Una de estas técnicas fueron las mallas transvaginales (TVM, por sus siglas en inglés). Esta malla consiste en una

**Figura 37-9. Fijación a ligamento sacroespino**



Suturas son posicionadas en el ligamento sacroespino derecho vía una incisión vaginal.

Fuente: R. Papalardo, CCF © 2009.

prótesis con brazos transobsturantes para sostener la pared vaginal anterior (muy similar a una malla de TOT para incontinencia). Pese a que los resultados anatómicos son muy superiores, no hay una diferencia significativa en el resultado subjetivo. Además, ha sido descrita una tasa de complicaciones muy superior y una mayor tasa global de reoperación comparadas con las cirugías de reparación con tejido nativo (11% vs. 3%), en especial por erosión de la malla hacia la pared vaginal u otro órgano adyacente en menor medida.

• **Procedimientos concomitantes antiincontinencia:** las cirugías de incontinencia al momento de reparar un prolapo de los órganos pélvianos es probable que sean beneficiosas. Sin embargo, en nuestra opinión las cirugías antiincontinencia profilácticas

pueden asociarse a una mayor tasa de disfunciones miccionales. La decisión de realizar un procedimiento antiincontinencia debe ser individualizado, tomando en consideración muchos factores al momento de aconsejar al paciente.

## CONCLUSIÓN

- El prolapo de los órganos pélvicos continuará siendo un gran problema de salud, sobre todo en pacientes de edad avanzada dentro de las próximas décadas. Con la mayor expectativa de existencia debemos esperar que nuestras pacientes serán más activas y por tanto podrían requerir mantener un alto estándar de calidad de vida.
- Es importante volver a recalcar que pese a que una proporción importante de las mujeres pueden tener prolapo de los órganos pélvicos, muchas de ellas no tienen síntomas y solo una minoría es la que efectivamente requiere tratamiento.
- Dentro de las opciones de tratamiento se encuentra la observación, kinesiología, pesarios y cirugía. Muchas pacientes tendrán excelentes resultados con pesarios. La cirugía sigue siendo un tratamiento definitivo.
- Se debe utilizar un enfoque individualizado, basado en la presentación de la paciente y la experiencia del cirujano.

## Lecturas recomendadas

- Abbasy S, Kenton K. Obliterative procedures for pelvic organ prolapse. Clinical Obstet and Gynecol. 2010; 53 (1): 86-98.
- Barber MD. Symptoms and outcome measures of pelvic organ prolapse. Clinical Obstetrics and Gynecol. 2005; 48 (3): 648-661.
- Barber MD, Maher C. Epidemiology and outcome assessment of pelvic organ prolapse. International Urogynecology Journal. 2013; 24 (11): 1783-1790.
- Beverly CM, Walters MD, Weber AM, Piedmonte MR, Ballard LA. Prevalence of hydronephrosis in patients

undergoing surgery for pelvic organ prolapse. Obstetrics and Gynecol. 1997; 90 (1): 37-41.

Bland DR, Earle BB, Vitolins MZ, Burke G. Use of the Pelvic Organ Prolapse staging system of the International Continence Society, American Urogynecologic Society, and Society of Gynecologic Surgeons in perimenopausal women. American Journal of Obstetrics and Gynecol. 1999; 181 (6): 1324-1327; discussion 1327-1328.

Bradley CS, Nygaard IE. Vaginal wall descensus and pelvic floor symptoms in older women. Obstetrics and Gynecol. 2005; 106 (4): 759-766.

Bradley CS, Zimmerman MB, Qi Y, Nygaard IE. Natural history of pelvic organ prolapse in postmenopausal women. Obstetrics and Gynecol. 2007; 109 (4): 848-854.

Bump RC, Mattiasson A, Bo K et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. American Journal of Obstetrics and Gynecol. 1996; 175 (1): 10-17.

Chen GD. Pelvic floor dysfunction in aging women. Taiwanese Journal of Obst & Gynecol. 2007; 46 (4): 374-378.

Chmielewski L, Walters MD, Weber AM, Barber MD. Reanalysis of a randomized trial of 3 techniques of anterior colporrhaphy using clinically relevant definitions of success. American Journal of Obst and Gynec. 2011; 205 (1): 69.e61-68.

Dongol A, Joshi KS. Renal impairment among patients with pelvic organ prolapse in a tertiary care center. Kathmandu University Medical Journal (KUMJ). 2013; 11 (41): 71-74.

Ellerkmann RM, Cundiff GW, Melick CF, Nihira MA, Leffler K, Bent AE. Correlation of symptoms with location and severity of pelvic organ prolapse. American Journal of Obstetrics and Gynecol. 2001; 185 (6): 1332-1337; discussion 1337-1338.

Espuña Pons M, Puig Clota M. [Lower urinary tract symptoms in women and impact on quality of life. Results of the application of the King's Health Questionnaire]. Actas Urológicas Espa. 2006; 30 (7): 684-691.

Flores-Espinoza C, Araya AX, Pizarro-Berdichevsky J et al. Validation of the Spanish-language version of the Prolapse Quality of Life Questionnaire in Chilean women. International Urogynecol Journal. 2014.

Gilchrist AS, Campbell W, Steele H, Brazell H, Foote J, Swift S. Outcomes of observation as therapy for pelvic

- organ prolapse: a study in the natural history of pelvic organ prolapse. *Neurourology and Urodynam.* 2013; 32 (4): 383-386.
- Handa VL, Garrett E, Hendrix S, Gold E, Robbins J. Progression and remission of pelvic organ prolapse: a longitudinal study of menopausal women. *American Journal of Obstetrics and Gynecol.* 2004; 190 (1): 27-32.
- Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourology and Urodynam.* 2010; 29 (1): 4-20.
- Jelovsek JE, Maher C, Barber MD. Pelvic organ prolapse. *Lancet.* 2007; 369 (9566): 1027-1038.
- Lamers BH, Broekman BM, Milani AL. Pessary treatment for pelvic organ prolapse and health-related quality of life: a review. *International Urogynecol Journal.* 2011; 22 (6): 637-644.
- Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. The Cochrane database of systematic reviews. 2013; 4: Cd004014.
- McClurg D, Hilton P, Dolan L et al. Pelvic floor muscle training as an adjunct to prolapse surgery: a randomised feasibility study. *International Urogynecol Journal.* 2014; 25 (7): 883-891.
- Nager CW, Brubaker L, Litman HJ et al. A randomized trial of urodynamic testing before stress-incontinence surgery. *The New England Journal of Med.* 2012; 366 (21): 1987-1997.
- Nygaard I, Brubaker L, Zyczynski HM et al. Long-term outcomes following abdominal sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse. *Jama.* 2013; 309 (19): 2016-2024.
- Pizarro-Berdichevsky J, Galleguillos G, Cuevas R et al. Labhardt's colpopерineocleisis: subjective results of an alternative treatment for genital prolapse in patients who are not sexually active—2-year follow-up. *International Urogynecol Journal.* 2014; 25 (3): 417-424.
- Rondini C, Braun H, Alvarez J, et al. High uterosacral vault suspension vs Sacrocolpopexy for treating apical defects: a randomized controlled trial with twelve months follow-up. *Internat Urogyn Jour.* 2015; 26 (8): 1131-1138.
- Srikrishna S, Robinson D, Cardozo L, Cartwright R. Experiences and expectations of women with urogenital prolapse: a quantitative and qualitative exploration. *BJOG: International Journal of Obstetrics and Gynaecol.* 2008; 115 (11): 1362-1368.
- Swift SE, Pound T, Dias JK. Case-control study of etiologic factors in the development of severe pelvic organ prolapse. *International Urogynecol Journal and Pelvic Floor Dysfunct.* 2001; 12 (3): 187-192.
- Swift SE, Tate SB, Nicholas J. Correlation of symptoms with degree of pelvic organ support in a general population of women: what is pelvic organ prolapse? *American Journal of Obstetrics and Gynecol.* 2003; 189 (2): 372-377; discussion 377-379.
- Tan JS, Lukacz ES, Menefee SA, Powell CR, Nager CW. Predictive value of prolapse symptoms: a large database study. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunct.* 2005; 16 (3): 203-209; discussion 209.

## Capítulo 38

# ULTRASONIDO DE PISO PÉLVICO

RODRIGO GUZMÁN R. Y ALEJANDRO PATTILLO G.

### INTRODUCCIÓN

El estudio de las patologías que afectan el piso pélvico femenino cobra día a día mayor relevancia, debido a su alta prevalencia y al impacto que genera en la calidad de vida en las mujeres que las padecen. El prolapsode órganos pélvicos se ve entre el 40% y 70% de la población general, estimándose que la posibilidad de requerir una cirugía por esta condición llegaría al 20% de las mujeres a lo largo de su vida. Si nos enfocamos en la incontinencia de orina las cifras no son mejores, con una prevalencia entre el 10% y 40% de la población femenina. Esto se traduce en que más de 200 millones de mujeres presentan incontinencia de orina alrededor del mundo. Por otro lado, la incontinencia anal es otra patología gravitante para la mujer, constituyendo 16% de las consultas en unidades que se especializan en problemas uroginecológicos. Además del impacto negativo en la calidad de vida, también se deben considerar los altos costos asociados a estas patologías. Solo por dar un ejemplo, en Estados Unidos se gastan 16,3 mil millones de dólares al año en el manejo de la incontinencia urinaria. Todo esto en su conjunto nos obliga a optimizar la forma en que manejamos estas enfermedades.

Una primera aproximación es en el cómo las estudiamos, para poder obtener diagnósticos más certeros y de esta manera mejorar el enfoque terapéutico. Especial atención se ha puesto en el estudio por imágenes de las disfunciones del

piso pélvico. La resonancia magnética (RM) y el ultrasonido 3D/4D han permitido dar un paso adelante en el conocimiento de la anatomía y función del piso pélvico, y de esta manera en el estudio de las patologías que lo afectan. La ecografía presenta ventajas comparativas frente a la resonancia magnética, lo que facilitaría su implementación en la mayor parte de los centros médicos que atienden pacientes uroginecológicas. Los equipos de ultrasonido necesarios para realizar este examen se encuentran disponibles en prácticamente todos los servicios de ginecología y obstetricia. La curva de aprendizaje es relativamente corta, siendo un examen muy bien tolerado por la paciente. El ultrasonido permite el estudio en tiempo real y además posibilita la documentación anatómica y funcional del piso pélvico. Otra ventaja del ultrasonido es la posibilidad de visualizar los slings y mallas utilizados en la cirugía para el tratamiento de la incontinencia de orina y prolapsode genital. En este capítulo abordaremos los aspectos básicos de esta técnica y sus aplicaciones en el estudio de las patologías que afectan al piso pélvico femenino.

### ASPECTOS BÁSICOS

El desarrollo de la ecografía de piso pélvico tiene sus orígenes a inicios de la década de 1980, en el estudio de la incontinencia de orina. Desde entonces, diferentes abordajes han sido descritos

y utilizados para la ejecución de este examen: la vía transperineal, endovaginal y transrectal, siendo la primera la más empleada en el mundo. Para efectos de este capítulo describiremos esta técnica, la vía transperineal o translabial, ya que su naturaleza menos invasiva, y la amplia disponibilidad de los transductores convexas utilizados en las unidades de ecografía ginecológica y obstétrica, favorece su aplicación.

Para iniciar el examen es importante pedirle a la paciente que vacíe su vejiga e intestino para optimizar la imagen que obtendremos. Pondremos a la paciente en una camilla tradicional o ginecológica, en posición de litotomía dorsal, con las piernas flectadas y ligeramente en abducción. Necesitaremos cubrir el transductor, por razones de higiene, con un material libre de talco, para evitar los artefactos de reverberancia. Para esto se puede usar un guante de nitrilo o látex, un preservativo o film plástico. En la actualidad hay empresas que han desarrollado fundas específicas para transductores convexas. Lo importante es aplicar abundante gel por debajo y sobre el coertor para optimizar la conducción del ultrasonido. El transductor curvo lo aplicaremos sobre el periné de la paciente en el eje vertical, de modo tal que podamos visualizar en nuestra pantalla un corte medio sagital de los órganos pélvicos. De esta manera se debe identificar la síntesis del pubis a la izquierda de la pantalla y a no más de 1 cm del transductor, comprobando una adecuada compresión para la optimización de la imagen. Seguiremos con la identificación de la uretra, vejiga, canal vaginal, útero (no siempre visualizable), ampolla rectal, canal anal y músculo elevador del ano (Figura 38-1). Lograr esta imagen es la base para iniciar nuestra evaluación. La adquisición de las imágenes se puede hacer en reposo, contracción y en Valsalva máximo, dependiendo de lo que vayamos a evaluar. Esta es una de las grandes ventajas del ultrasonido: permitir la evaluación dinámica de los tejidos. A continuación haremos una descripción general de lo que nos posibilita valorar la ecografía de piso pélvico, separándola por estructuras y compartimentos.

**Figura 38-1.** Vista media sagital del abordaje transperineal en la ecografía de piso pélvico

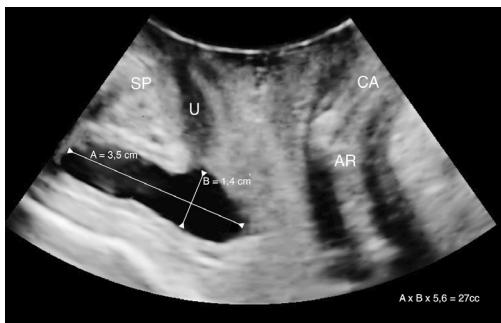


SP: síntesis del pubis; U: uretra; VJ: vejiga; UT: útero; V: canal vaginal; CA: canal anal; AR: ampolla rectal; MEA: músculo elevador del ano.

## VEJIGA Y URETRA

Lo primero que se debe realizar es cuantificar el residuo postmiccional (RPM), permitiendo tener una primera aproximación ante una potencial disfunción del vaciamiento vesical. Para su cálculo utilizaremos una simple fórmula:  $A \times B \times 5,6 = RPM\text{ cc}$ , donde A y B corresponden a las medida de los ejes mayores de la vejiga verticales entre ellas (Figura 38-2). Si el residuo postmiccional es menor de 50 cc, entonces es posible medir el grosor del detrusor (Figura 38-3), el cual se encuentra significativamente aumentado ( $> 5\text{ mm}$ ) en pacientes que presentan incontinencia urinaria de urgencia e inestabilidad del detrusor comprobada por urodinamia. Un engrosamiento focal de la pared del detrusor puede corresponder a un tumor vesical que requiera de biopsia (Figura 38-4).

Por medio de esta técnica será posible cuantificar de modo objetivo el grado de descenso del cuello vesical. Nuestro punto de referencia será el borde inferoposterior de la síntesis del pubis. Para esto evaluaremos la posición del cuello vesical en reposo y luego en Valsalva máximo en relación a nuestro punto de referencia. La sustracción aritmética entre ambos valores

**Figura 38-2.** Cálculo del residuo postmiccional

Fórmula  $A \times B \times 5,6 = \text{RPM}$ , donde A y B corresponden a las medida de los ejes mayores de la vejiga verticales entre sí.

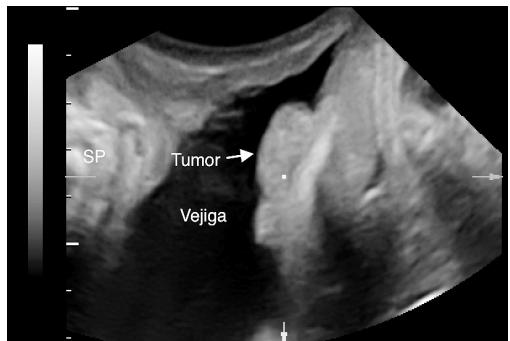
SP: sínfisis del pubis; U: uretra; CA: canal anal; AR: ampolla rectal.

**Figura 38-3.** Medición del grosor del detrusor

Se toman tres medidas a nivel del domo de la vejiga, promediándose para obtener el valor definitivo. En la figura, el grosor del detrusor es de 4,4 mm.  
V: vejiga; SP: sínfisis del pubis; CA: canal anal.

nos dará el grado de descenso (Figura 38-5). El descenso del cuello vesical es un buen predictor de incontinencia urinaria de esfuerzo. Se ha establecido 25 mm de descenso del cuello vesical como valor de corte para decir que la paciente presenta hipermotilidad uretral.

Al igual que el Funnel o “embudo” descrito para el acortamiento cervical de la paciente

**Figura 38-4.** Se evidencia un tumor vesical, hallazgo incidental durante una ecografía de piso pélvico

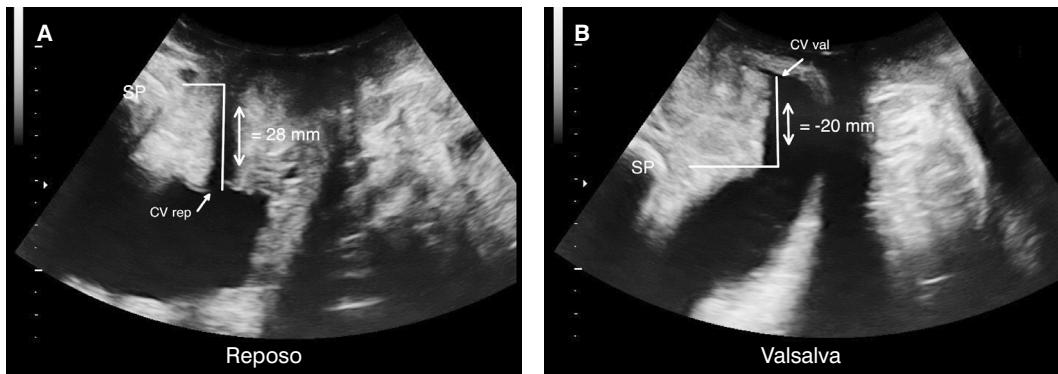
El tumor fue biopsiado y se diagnosticó un carcinoma vesical.

SP: sínfisis del pubis.

embarazada, este mismo fenómeno es posible de visualizar en el cuello de la vejiga (Figura 38-6). Si bien es cierto, el Funnel se puede ver en pacientes asintomáticas, su presencia marcada se asocia a presiones de cierre uretral bajas y en consecuencia, con incontinencia de orina de esfuerzo.

En forma ocasional, al momento de evaluar la superficie de la vejiga será posible visualizar cálculos libre o a nivel del uréter distal, ureterocele, stent intravesicale y divertículos vesicales.

Durante la evaluación de la uretra es posible detectar la presencia de divertículos uretrales (Figura 38-7). El tamaño de los divertículos puede cambiar, dependiendo de la cantidad de contenido que presenten en su interior en el momento de la evaluación. Se debe ser cauteloso en inspeccionar las regiones parauretrales y no confundir con las presencia de otras estructuras quísticas parauretrales como los quistes de Gartner, remanente quístico de los conductos de Wolff localizado en la pared vaginal (Figura 38-8). La mayor parte de las veces será posible diferenciarlos por su localización y movilidad en relación a la uretra.

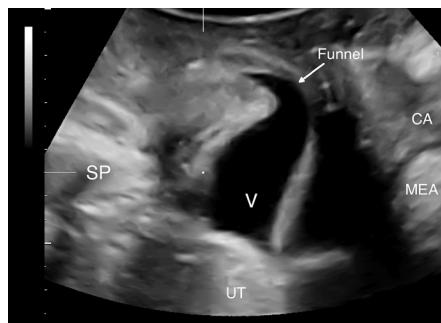
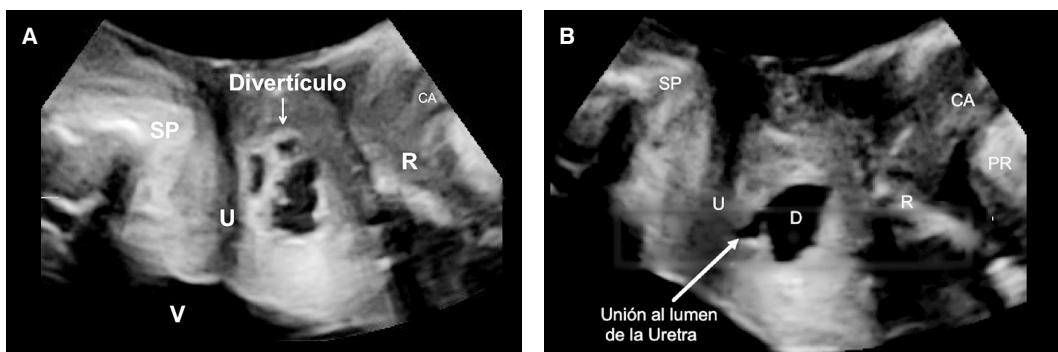
**Figura 38-5. Descenso del cuello vesical (DCV)**

Para su cálculo se realiza una sustracción entre el valor en mm de la posición del cuello vesical en reposo (en A) menos en Valsalva (en B). En este caso  $(28) - (-20) = 48$  mm de DCV.

SP: sínfisis del pubis; CVrep: cuello vesical en reposo; CVval: cuello vesical en Valsalva.

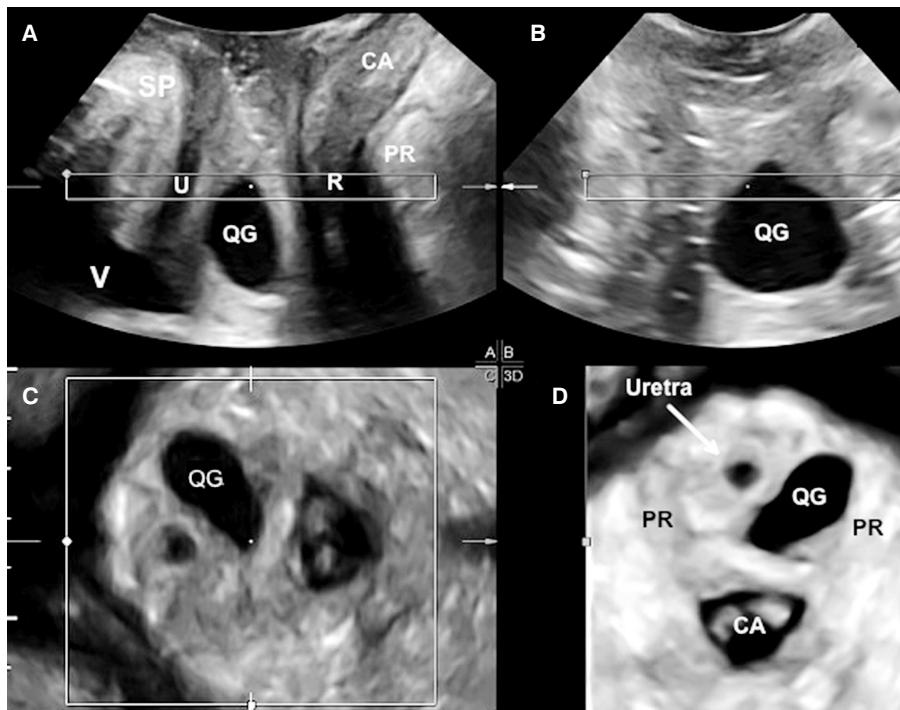
**Figura 38-6. Funnel o imagen de embudo del cuello vesical que se evidencia durante la maniobra de Valsalva, al aumentar la presión intravesical**

SP: sínfisis del pubis; V: vejiga; UT: útero; CA: canal anal; MEA: músculo elevador del ano.

**Figura 38-7. Divertículo uretral**

En (A) se puede apreciar la íntima relación con la uretra. Al movilizar el transductor en forma lateral, muchas veces es posible identificar su conexión con el lumen uretral como se muestra en (B).

SP: sínfisis del pubis; V: vejiga; U: uretra; D: divertículo uretral; CA: canal anal; R: ampolla rectal; PR: músculo puborrectal. Tomado, con autorización de Guzmán et al., de Revista Chilena de Ultrasonografía. 2013; 16 (1).

**Figura 38-8.** Quiste de Gartner ubicado cerca del cuello vesical

Visión multiplanar y renderizada que dan cuenta de su relación espacial. Se debe notar que el rabdoesfínter de la uretra se encuentra intacto en todos los planos, y que el quiste alcanza al elevador del ano en la pared lateral izquierda. La figura (D) corresponde a la imagen renderizada del plano axial a partir de los tres planos ortogonales. SP: síntesis del pubis; V: vejiga; U: uretra; CA: canal anal; R: ampolla rectal; PR: músculo puborrectal; QG: quiste de Gartner. Tomado, con autorización de Guzmán et al., de Revista Chilena de Ultrasonografía. 2013; 16 (1).

## EVALUACIÓN DEL PROLAPSO DE ÓRGANOS PÉLVICOS

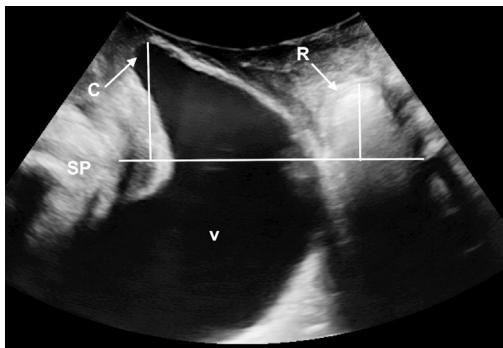
El descenso de los órganos pélvicos puede ser enmascarado o subvalorado cuando la paciente no realiza una maniobra de Valsalva adecuada (por su corta duración o por el poco esfuerzo ejercido), o si contrae el músculo elevador del ano al mismo tiempo en que realiza el pujo. Esto se conoce como coactivación del elevador y es visto con frecuencia en pacientes jóvenes. En la actualidad, la evaluación clínica del prolapo de órganos pélvicos se realiza según clasificación POP-Q, introducida en 1996. Sin embargo, esta clasificación no toma en consideración estos

factores que pueden influir en la evaluación clínica del prolapo genital. La ecografía permite evaluar de manera objetiva el descenso de los órganos pélvicos, controlando si la paciente realiza una coactivación del elevador del ano. Si fuera así, este problema puede ser corregido de modo inmediato por medio del *biofeedback* visual con la paciente. Otro factor a considerar es el tiempo que la paciente sostiene el pujo, ya que se ha establecido que no debiera ser menor a 5 segundos para no enmascarar el desarrollo del prolapo.

Tal como se mencionara antes, en la evaluación del descenso del cuello vesical tomaremos

como línea de referencia para la cuantificación del descenso de los órganos pélvicos el margen inferoposterior de la síntesis del pubis (Figura 38-9).

**Figura 38-9.** Cuantificación del prolapo genital en el plano mediosagital



La línea de referencia se posiciona de modo horizontal a partir del margen inferoposterior de la síntesis del pubis. A partir de esta línea se mide el descenso de los órganos pélvicos hasta su porción más distal. En este caso, la paciente presenta un cistocele (indicado con C) y un descenso de la ampolla rectal (indicado con R).

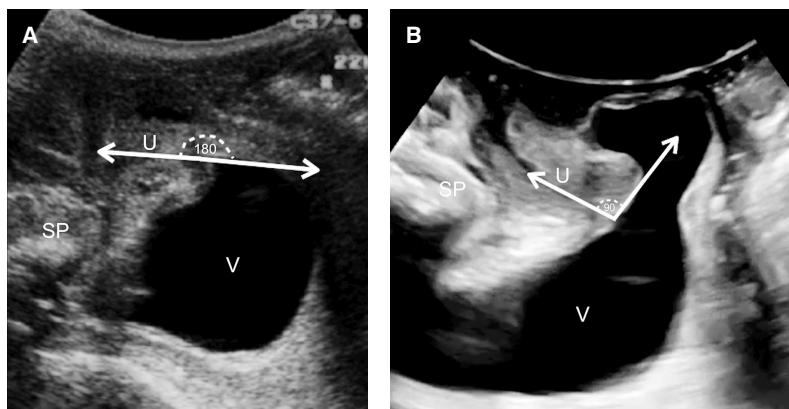
SP: síntesis del pubis; V: vejiga.  
Tomado, con autorización de Guzmán et al., de Revista Chilena de Ultrasonografía. 2013; 16 (1).

**Compartimento anterior.** Por medio del ultrasonido es posible distinguir dos tipos diferentes de cistocele: el cistouretrocele con ángulo retrovesical abierto y el cistocele con ángulo retrovesical intacto (Figura 38-10). El primero se encuentra por lo habitual asociado a la incontinencia de orina de esfuerzo, mientras el segundo se vincula con las disfunciones del vaciamiento vesical, debido al acodamiento que la uretra puede experimentar en este tipo de prolapo.

**Compartimento posterior.** La ecografía de piso pélvico nos permite diagnosticar distintas alteraciones anatómicas del compartimento posterior. Podremos distinguir un rectocele verdadero o radiológico de la hipermovilidad perineal o descenso perineal, evidenciar la presencia de un enterocele o incluso realizar el diagnóstico de una intususcepción rectoanal.

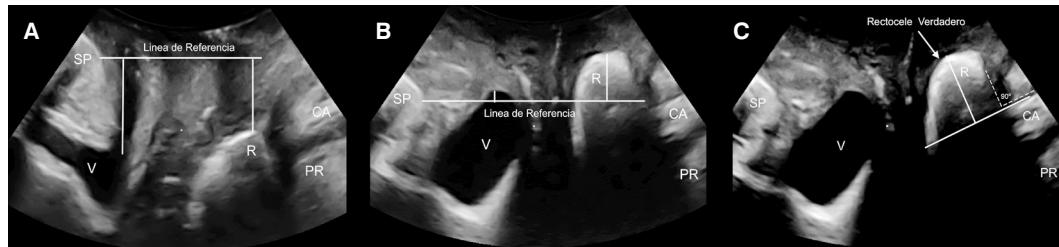
Un defecto en el tabique rectovaginal será el responsable del desarrollo de un rectocele verdadero. Este se caracteriza por la presencia de un divertículo de la ampolla rectal en pared posterior de la vagina, al aumentar la presión intraabdominal. Su diagnóstico ecográfico se establece al visualizar una discontinuidad de

**Figura 38-10.** Diferencia entre cistouretrocele



Con ángulo retrovesical abierto en 180° (A), y cistocele con ángulo retrovesical intacto en 90° (B).  
SP: síntesis del pubis; V: vejiga; U: uretra.

Tomado, con autorización de Guzmán et al., de Revista Chilena de Ultrasonografía. 2013; 16 (1).

**Figura 38-11.** Rectocele verdadero o radiológico

En (A), la paciente se encuentra en reposo, tanto la vejiga como la ampolla rectal están por debajo de la línea de referencia. (B y C) en Valsalva. En (B) se demuestra la cuantificación del descenso de la ampolla rectal en relación a la línea de referencia, mientras que en (C) se demuestra la medición de la "profundidad" del rectocele verdadero, tomando como referencia el contorno interno del canal anal para trazar la nueva línea de referencia. SP: síntesis del pubis; V: vejiga; CA: canal anal; R: ampolla rectal; PR: músculo puborrectal.

la pared anterior en la ampolla rectal durante la maniobra de Valsalva, con la consecuente formación del rectocele (Figura 38-11). En el caso de la hipermovilidad perineal se produce un descenso de la ampolla rectal por debajo de la síntesis del pubis, sin una disrupción del tabique rectovaginal, es decir, sin el desarrollo del divertículo evidenciado en el rectocele verdadero. Las pacientes que presentan un rectocele verdadero, junto con los síntomas de prolapsio (sensación de peso genital o bulbo genital), pueden tener síntomas de defecación obstruida. Aunque los rectoceles verdaderos se pueden presentar en mujeres nulíparas, el parto vaginal juega un rol importante en su desarrollo. La habilidad de diferenciar entre las distintas formas de descenso del compartimento posterior permite mejorar su manejo quirúrgico; por ejemplo, al planificar una reparación sitio específica en caso de presencia de un rectocele verdadero.

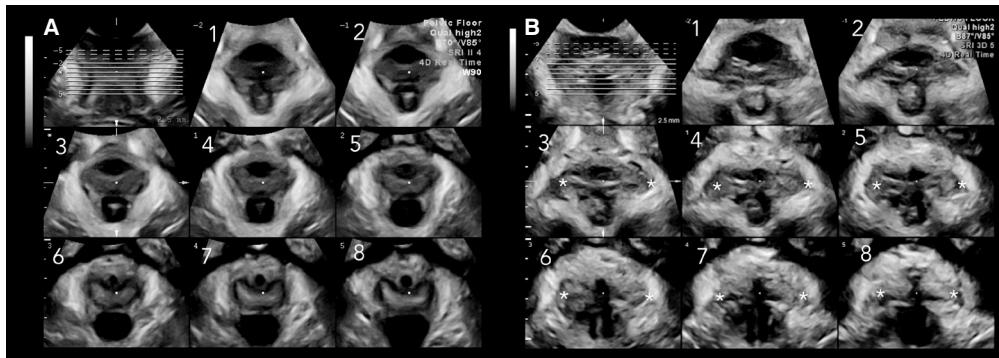
Es importante tener en consideración que el contenido rectal, ya sea por su cantidad o calidad, puede afectar la visualización de las entidades aquí descritas. Es por esta razón que en algunos casos puede ser necesario volver a citar a la paciente con preparación rectal simple, es decir, posterior al uso de un enema evacuante.

Otro diagnóstico posible de realizar mediante esta técnica es la intususcepción rectoanal. En

estos casos al aumentar la presión intraabdominal, la pared del recto y el intestino delgado hacen cuerpo contra el canal anal proximal, forzándolo a abrirse, cambiando su forma tubular por la apariencia de una punta de flecha. Este patrón es patognomónico y muy similar a las imágenes que se obtienen con la defecografía en estas pacientes. Este es un problema complejo que no es infrecuente entre las pacientes que presentan prolapsio, y que se encuentra muy asociado con una estructura y función anormal del piso pélvico. La intususcepción rectoanal se puede ver hasta en el 4% de las pacientes que consultan por patologías uroginecológicas y se encuentra muy asociada con los síntomas de defecación obstruida.

## EVALUACIÓN 3D/4D CON EL ULTRASONIDO DEL PISO PÉLVICO

Gracias a la tecnología 3D/4D, con la que la mayor parte de los equipos de ultrasonido modernos cuentan en la actualidad, nuestra evaluación de la anatomía del piso pélvico ha mejorado de manera considerable. Esto se debe a que con esta herramienta es posible acceder al plano axial de las estructuras anatómicas que nos interesa estudiar. Antes solo la resonancia magnética y la tomografía computarizada (TC) eran las únicas

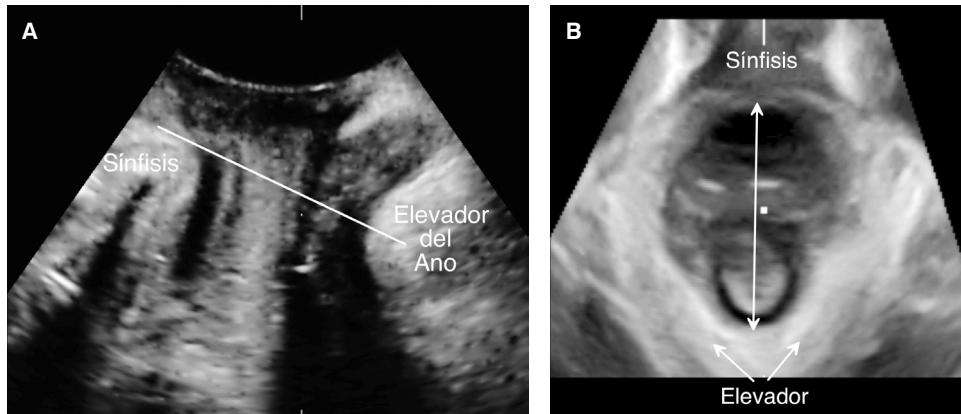
**Figura 38-12.** Ultrasonido tomográfico del haz puborrectal (PR) del elevador del ano en el plano axial

El intervalo intercorte está ajustado a 2,5 mm. El corte número 3 corresponde al punto de referencia. (A) muestra el elevador del ano intacto y (B) una avulsión completa bilateral. Los asteriscos señalan el defecto del PR a cada lado. Para determinar una avulsión completa, los tres cortes centrales 3 a 5 deben presentar un defecto.

técnicas imagenológicas que permitían esto. En la actualidad, la calidad del ultrasonido 4D puede llegar incluso a ser comparada con la resonancia magnética, con la ventaja de tener un menor costo y amplia disponibilidad de equipos. Con la ecografía es posible obtener volúmenes en vez de cortes con una mayor resolución temporal, los que pueden ser almacenados para su posterior postprocesamiento y análisis inclusive a distancia. El ultrasonido 3D nos da acceso a los tres planos ortogonales (medio-sagital, coronal y axial) al mismo tiempo. Esto nos permite estudiar alguna estructura anatómica en particular, siendo posible efectuar una reconstrucción tridimensional de ella. Esto es lo que se conoce como una imagen renderizada (Figura 38-8). Otra ventaja del uso de la ecografía 3D es la introducción de la “imagenología multicorte” o “ultrasonido tomográfico” (UT). Con esta herramienta, es posible procesar la información de los volúmenes obtenidos, realizando cortes numerados y espaciados a voluntad para evaluar una determinada área anatómica, similar a los cortes que se realizan en la tomografía computarizada o en la resonancia magnética. De esta forma, el ultrasonido tomográfico permite la evaluación del trauma del piso pélvico con tan solo una mirada (Figura 38-12).

### Evaluación del trauma del elevador del ano

El músculo elevador del ano es una estructura fundamental para el soporte de los órganos pélvico. Lamentablemente entre el 10% y 30% de las mujeres experimentarán un daño estructural importante de este músculo posterior a un parto vaginal, produciéndose una avulsión del haz puborrectal. Esto se traduce en la desinserción traumática del músculo a partir del borde inferior de la rama isquiopubiana. La avulsión del elevador se encuentra asociada con el prolapo de los compartimentos anterior y central, y puede explicar en gran medida la asociación entre el parto vaginal y el prolapo de los órganos pélvicos. Por otro lado, la presencia de la avulsión del elevador se encuentra asociada a una alta tasa de recurrencia del prolapo luego de la cirugía reconstructiva del piso pélvico. Para establecer el diagnóstico de avulsión del elevador, utilizaremos el ultrasonido tomográfico según la descripción de Dietz et al. Así, comenzaremos identificando el plano de mínima dimensión del hiato urogenital en la vista medio sagital, que corresponde al menor diámetro entre el borde inferoposterior del pubis y el borde anterior del músculo elevador del ano a nivel del ángulo anorrectal (Figura

**Figura 38-13. Plano de mínima dimensión del hiato urogenital**

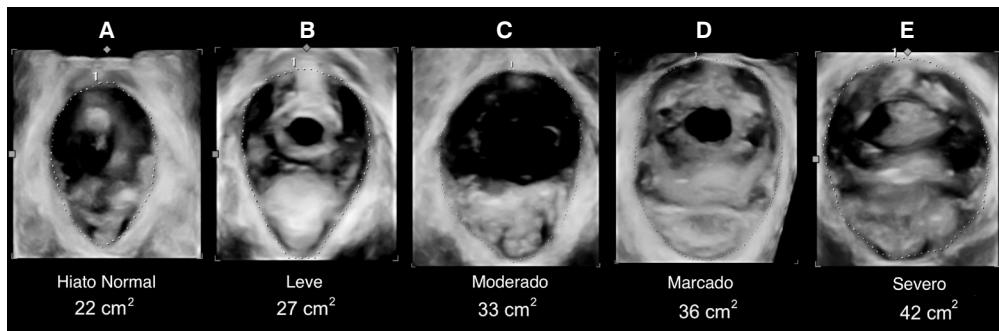
En (A) se aprecia la vista en el plano medio sagital y en (B) en el plano axial.

38-13A). La evaluación se realiza durante la contracción voluntaria del piso pélvico, ya que esto permite mejorar la visualización del músculo, aumentando su refringencia. Sin embargo, en el caso que la paciente sea incapaz de realizar una contracción, la valoración se podrá hacer en reposo. A continuación identificaremos el plano de mínima dimensión hiatal a nivel del plano axial, tal como se muestra en la Figura 38-13B. Este será nuestro plano de referencia en el ultrasonido tomográfico. Fijaremos los intervalos de cortes tomográficos separados a 2,5 mm, dejando dos cortes por debajo de nuestro plano de referencia y 5 cortes por sobre este, contabilizando una cuadrilla de 8 cortes en total (Figura 38-12). La porción del músculo que tiene relevancia clínica en la evaluación corresponde a los cortes 3 a 8. Para realizar el diagnóstico de una avulsión completa del elevador, los cortes 3, 4 y 5 deben presentar un defecto en la inserción; de lo contrario, el defecto será solo parcial.

El paso del feto por el canal vaginal puede producir una sobredistensión irreversible del elevador del ano, produciendo el “abombamiento” o *balloning* del hiato urogenital, por daño en

la microestructura de las fibras musculares. El área del hiato urogenital se puede cuantificar en  $\text{cm}^2$ , midiendo su contorno en el plano axial de preferencia en un volumen renderizado. Se han establecido cuatro grados de severidad del abombamiento del hiato urogenital (Figura 38-14), que van desde el leve al severo, dependiendo del área cuantificada (Tabla 38-1). El hiato urogenital representa el orificio portal herniario más grande de la anatomía femenina. Es por esta razón que el abombamiento se encuentra en directa asociación al desarrollo del prollapso genital, siendo un factor de riesgo independiente de la avulsión.

Tanto la avulsión del elevador del ano como el abombamiento del hiato urogenital son factores de riesgo independientes para la recurrencia del prollapso genital luego de una cirugía de corrección. Teniendo en consideración estos dos elementos, es posible entregar información específica a cada paciente sobre su riesgo de recurrencia en particular. De este modo podemos mejorar nuestro consentimiento informado para la cirugía del prolápso genital y personalizar nuestro plan de tratamiento según el riesgo de recurrencia.

**Figura 38-14.** Ultrasonido 3D transperineal de volúmenes renderizados en el plano axial

Muestran el área del hiato del elevador (representada por la línea punteada) durante la maniobra de Valsalva. (A) muestra un hiato normal < de 25 cm<sup>2</sup>. (B, C, D y E) muestran abombamiento leve, moderado, marcado y severo, respectivamente.

**Tabla 38-1.** Grados de severidad del abombamiento del hiato urogenital

Grado de severidad	Límites del área en cm <sup>2</sup>
Normal	< de 25
Leve	> 25, pero < de 30
Moderado	> 30, pero < de 35
Marcado	> 35, pero < de 40
Severo	> 40

### Evaluación del trauma del esfínter anal

El complejo esfinteriano anal puede resultar con daños estructurales y funcionales luego de un parto vaginal, siendo el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la incontinencia anal en las mujeres. Las lesiones del esfínter anal, detectadas clínicamente después de un parto vaginal, tienen una prevalencia que varía entre el 0,5% y 5%. Sin embargo, el estudio imagenológico nos ha demostrado que los defectos de esta estructura son mucho más frecuentes de lo detectado en términos clínicos, llegando a cifras incluso de 35% de pacientes que experimentan un parto vaginal.

En la actualidad, la endosonografía representa la prueba de referencia en la evaluación de los defectos anatómicos del esfínter anal. Esta técnica diagnóstica utiliza un transductor endoanal de 360° que permite la visualización de las diferentes estructuras que conforman el complejo esfinteriano anal, constituyendo una pieza fundamental en el estudio de la incontinencia anal. Sin embargo, este examen no se encuentra muy disponible, ya que requiere de máquinas de ultrasonido especializadas, lo que encarece su costo. Una alternativa que ha despertado gran interés en los últimos años es la evaluación con el ultrasonido por vía exoanal, descrita inicialmente por Peschers et al. hace casi 20 años. Esta aproximación presenta varias ventajas que no solo beneficiarán a la paciente. Las imágenes exoanales reducen la distorsión del canal anal y permiten la evaluación dinámica del esfínter y la mucosa anal, tanto en reposo como en contracción. Para su ejecución es posible utilizar transductores transvaginales apoyados a nivel del cuerpo perineal de la paciente, o transductores curvos durante la ejecución de la ecografía de piso pélvico. En este caso se debe rotar el eje del transductor en 90°, de manera tal que este quede orientado en forma transversal para que el ángulo de insonación permita optimizar la imagen obtenida del complejo esfinteriano. La

**Figura 38-15.** Complejo esfinteriano anal en los tres planos ortogonales

(A) plano coronal; (B) plano sagital; y (C) plano axial. La orientación de los planos ha cambiado, ya que el transductor fue girado en 90° para optimizar la imagen.

EAE: esfínter anal externo; EAI: esfínter anal interno; MA: mucosa anal.

Tomado, con autorización de Guzmán et al., de Revista Chilena de Ultrasonografía. 2013; 16 (1).

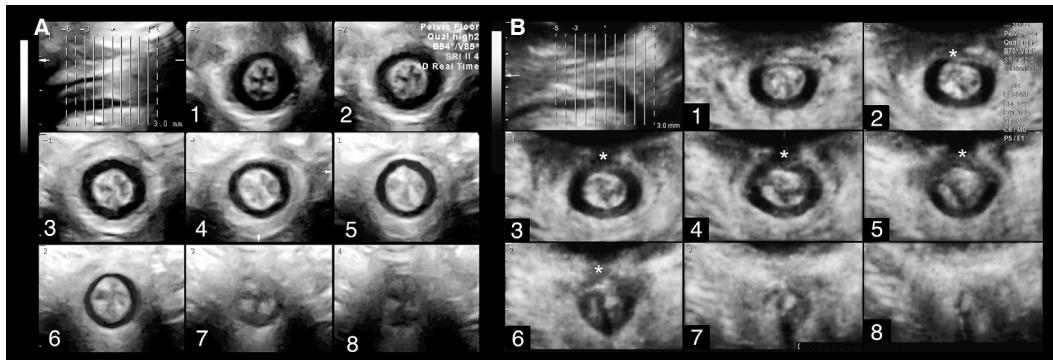
valoración transperineal del esfínter anal tendría una buena correlación con la endosonografía 2D según Oom et al., aunque se requieren de más estudios que al final permitan la validación definitiva de esta técnica.

La evaluación puede ser realizada por medio de las imágenes 2D, pero la tecnología 3D/4D nos permite la aplicación del ultrasonido tomográfico, de la misma forma en que realizamos la evaluación del trauma del elevador del ano, facilitando su estandarización.

En la visión coronal del canal anal el esfínter anal interno (EAI) se visualiza como un anillo hipoeccogénico y el esfínter anal externo (EAE) como una estructura heterogénea refringente circular que rodea al EAI (Figura 38-15). Al igual que en la evaluación del músculo elevador del ano, es conveniente pedirle a la paciente que realice una contracción del piso pélvico, con lo cual el canal anal se estrecha ligeramente y el EAE adquiere mayor ecogenicidad, permitiendo que los defectos del esfínter sean más evidentes. Nuevamente con el uso de la tecnología 3D/4D usaremos el ultrasonido tomográfico para evaluar toda la extensión del complejo esfinteriano. Para ello tomaremos como referencia el plano mediosagital que nos permitirá ajustar los intervalos intercorte, dependiendo de la longitud del EAE y del EAI, ya que su largo varía paciente a paciente. Usaremos una gradilla de 8 cortes, al

igual que en la evaluación del elevador del ano. La evaluación del EAE se realiza posicionando el primer corte (número 1) justo por sobre el extremo proximal y el último corte (número 8) por debajo del extremo distal del esfínter (Figura 38-16). Clasificaremos un defecto como “significativo” (o luego de una reparación quirúrgica del esfínter, como un defecto “residual”) a aquellos que presentan una discontinuidad del EAE o del EAI que se extiende más de 30° y que es visible en al menos 4 de 6 cortes que contienen toda la extensión del esfínter (cortes 2 a 7 en Figura 38-16).

Ya mencionamos que la incidencia de los defectos detectados por medio del ultrasonido, ya sea endonal o exonal, es significativamente más alta que la detección clínica. Esto resulta importante, porque se ha visto que las mujeres que presentan lesiones del esfínter asintomáticas posterior a un parto vaginal tendrían mayor riesgo a experimentar síntomas de incontinencia fecal posterior a un nuevo parto vaginal. No obstante, otro punto a considerar es que inclusive al detectar clínicamente las lesiones del esfínter postparto, la reparación quirúrgica de este no es satisfactoria en un importante número de pacientes, tal como ha sido demostrado en diversas publicaciones. Esta es una información importante para tener en consideración al momento de evaluar la vía del parto a las pacientes que han experimentado un

**Figura 38-16.** Evaluación con ultrasonido tomográfico del esfínter anal externo

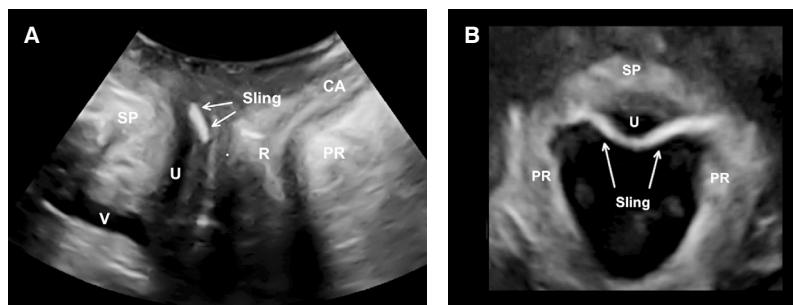
(A) muestra la apariencia normal del EAE, y (B) un defecto significativo del mismo. El \* muestra el lugar del defecto que mide más de 30°. Los cuadros 2 a 7 son los que contiene la extensión completa del esfínter, dejando el corte 1 y 8 fuera de su extensión.

desgarro de tercer o cuarto grado por las futuras consecuencia que esto puede tener en el desarrollo de la incontinencia anal. Aquí es donde radica la importancia del estudio por imágenes del esfínter anal y la ecografía exonial puede ser una buena alternativa a la endosonografía.

### Evaluación de slings y mallas

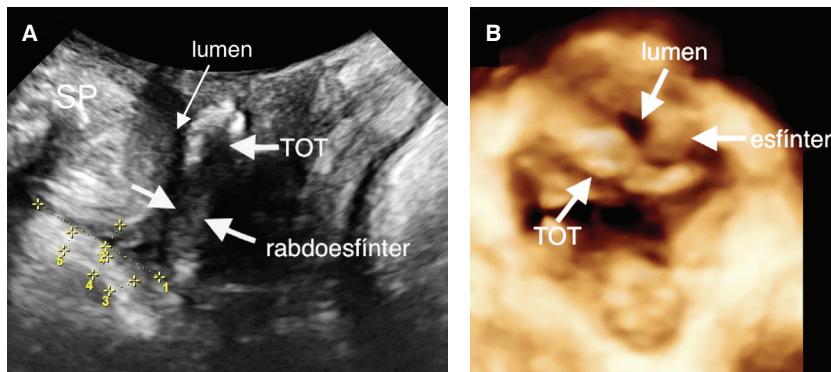
La ecografía tiene la capacidad de discriminar los materiales inertes de polipropileno mejor que otros estudios radiológicos como la resonancia

magnética. En la actualidad, los *sling* suburetrales son considerados el procedimiento de elección para el tratamiento quirúrgico de la incontinencia de orina de esfuerzo (IOE), realizándose miles de estas cirugías en el mundo cada año. La ecografía transperineal puede tener varias aplicaciones en su estudio. Debido a su refringente apariencia, estos son fácilmente identificados (Figura 38-17). De esta manera resulta ser una herramienta muy útil en la investigación, permitiendo determinar la localización e incluso función de ellos. Es

**Figura 38-17.** Imagen de un *sling* suburetral transobturatoriano, visto en el plano sagital (A) y en el plano axial (B)

El *sling* se encuentra indicado por las flechas.

SP: sinfisis del pubis; V: vejiga; U: uretra; CA: canal anal; R: ampolla rectal; PR: músculo puborrectal.  
Tomado, con autorización de Guzmán et al., de Revista Chilena de Ultrasonografía. 2013; 16 (1).

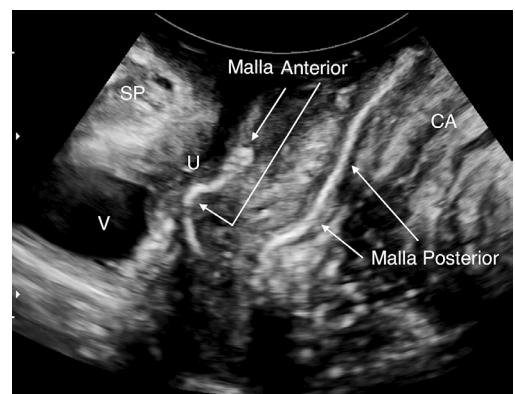
**Figura 38-18.** Imagen de un *sling* suburetral transobturador erosionado hacia el lumen de la uretra

(A) corresponde a la vista del plano medio sagital en 2D, donde se aprecia el *sling* en contacto con el lumen uretral, transfiriendo el rhabdosphincter; (B) corresponde al plano axial renderizado, donde se visualiza la asimetría del *sling*, el que se halla en contacto con el lumen de la uretra.  
SP: sínfisis del pubis.

frecuente encontrarse con pacientes que no recuerdan o conocen la naturaleza exacta de una cirugía de prolapo o incontinencia que se le practicara. Aquí es donde el ultrasonido tiene otra aplicación valiosa, al identificar este tipo de implantes en mujeres que desconocían su presencia. El ultrasonido de piso pélvico también puede ser útil en la evaluación de las complicaciones secundarias a los *slings* como en las disfunciones del vaciamiento vesical, al comprimir en exceso a la uretra o incluso en la sospecha de erosión intraluminal (Figura 38-18). Además, puede ayudar en la planificación de la cirugía de extracción de un *sling*, ya que al identificar su localización puede facilitar el abordaje quirúrgico.

De igual manera, el ultrasonido del piso pélvico es un método muy útil para la identificación de mallas en la cirugía del prolapo. Al igual que los *slings*, estos implantes son visibles como estructuras lineales hiperrefringentes (Figura 38-19). De este modo se facilita su estudio, sobre todo en aquellos casos de recurrencia del prolapo. Esto se debe a que es posible identificar qué porción o punto de anclaje de la malla es la que se encuentra comprometida. Es por esta razón que puede

ayudar en la planificación de una subsecuente cirugía para la corrección particular del segmento comprometido. No hay lugar a dudas de que en el futuro el ultrasonido jugará un rol importante en la evaluación y optimización de las nuevas técnicas quirúrgicas.

**Figura 38-19.** Malla del compartimento anterior y posterior visto en el plano medio sagital como una imagen lineal hiperrefringente

SP: sínfisis del pubis; V: vejiga; U: uretra; CA: canal anal.

## CONCLUSIÓN

El uso del ultrasonido en ginecología y obstetricia se ha masificado en las últimas décadas, formando parte de la evaluación rutinaria de la mayoría de las condiciones benignas que afectan al aparato reproductor femenino. Hasta hace poco su uso para la evaluación del piso pélvico no estaba bien establecido.

En la actualidad, el ultrasonido de piso pélvico es un método diagnóstico por imágenes complementario a la evaluación clínica de aquellas pacientes con disfunción del piso pélvico, que se puede realizar con una técnica estandarizada de buena reproducibilidad y que utiliza tecnología que ya se encuentra ampliamente disponible en nuestra práctica clínica ginecoobstétrica, además de ser un examen no invasivo y bien tolerado por las pacientes. Entrega información relevante de la anatomía y del soporte pelviano que facilita al examinador el diagnóstico diferencial de anomalías del piso pélvico, permite comprender de mejor forma su etiopatogenia, y ayuda a diseñar las estrategias de tratamiento personalizadas. Tiene ventajas sobre la resonancia magnética en cuanto a su costo y disponibilidad, y que permite análisis de las imágenes obtenidas en vivo. Además, es el único método diagnóstico por imágenes que permite visualizar y evaluar implantes protésicos de malla de polipropileno, de uso extendido en nuestra especialidad. Finalmente, al entregar información objetiva, reproducible y de fácil almacenaje, creemos que es una herramienta importante para el desarrollo de la investigación y docencia en disfunción de piso pélvico.

Tomando en cuenta todas estas ventajas, consideramos deseable que este recurso pase a ser parte de la evaluación de rutina de las pacientes con disfunción del piso pélvico, y que se hagan esfuerzos por difundir su uso en nuestra región.

## Lecturas recomendadas

- Bergman A, McKenzie CJ, Richmond J, Ballard C, Platt L. Transrectal ultrasound versus cystography in the evaluation of anatomical stress urinary incontinence. *Br J Urol*. 1988; 62 (3): 228-234.
- Bernardo M, Shek K, Dietz H. Does partial avulsion of the levator ani matter for symptoms or signs of pelvic floor dysfunction? *Int Urogynecol J*. 2010; 21 (S1): S100-S101.
- Bump R, Norton P. Epidemiology and natural history of pelvic floor dysfunction. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 1998; 25 (4): 723-769.
- Bump RC, Mattiasson A, Bø K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P, Shull BL, Smith AR. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 175 (1): 10-17.
- Chantarasorn V, Shek KL, Dietz HP. (2011) Sonographic appearance of transobturator slings: implications for function and dysfunction. *Int Urogynecol J*. 2011; 22 (4): 493-498. doi:10.1007/s00192-010-1306-y.
- DeLancey J, Kearney R, Umek W, Ashton-Miller J. Levator ani muscle structure and function in women with prolapse compared to women with normal support. *Neurourol Urodyn*. 2003; 22 (5): 542-543
- Dietz HP. Pelvic floor ultrasound in incontinence: what's in it for the surgeon? *Int Urogynecol J*. 2011; 22 (9):1085-1097. doi:10.1007/s00192-011-1402-7.
- Dietz HP. Pelvic floor ultrasound: a review. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 202 (4): 321-334. doi:10.1016/j.ajog.2009.08.018.
- Dietz HP. Pelvic floor ultrasound in prolapse: what's in it for the surgeon? *Int Urogynecol J*. 2011; 22 (10):1221-1232. doi:10.1007/s00192-011-1459-3.
- Dietz HP. Ultrasound imaging of the pelvic floor. Part II: three-dimensional or volume imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; 23 (6): 615-625.
- Dietz HP, Barry C, Lim YN, Rane A. Two-dimensional and three-dimensional ultrasound imaging of suburethral slings. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005; 26 (2): 175-179. doi:10.1002/uog.1945.
- Dietz HP, Chantarasorn V, Shek K. Levator avulsion is a risk factor for cystocele recurrence. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010; 36 (1): 76-80.

- Dietz HP, Clarke B. Prevalence of rectocele in young nulliparous women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2005; 45 (5): 391-394.
- Dietz HP, Clarke B. The urethral pressure profile and ultrasound parameters of bladder neck mobility. 1998; 17 (4): 374-375.
- Dietz HP, Clarke B, Herbison P. Bladder neck mobility and urethral closure pressure as predictors of genuine stress incontinence. *International Urogynecology Journal.* 2002; 13 (5): 289-293.
- Dietz HP, Franco A, Shek K, Kirby A. (2012) Avulsion injury and levator hiatus ballooning: two independent risk factors for prolapse? An observational study *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012; 91 (2): 211-214.
- Dietz HP, Haylen BT, Broome J. Ultrasound in the quantification of female pelvic organ prolapse. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18 (5): 511-514.
- Dietz HP, Korda A. Which bowel symptoms are most strongly associated with a true rectocele? *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 2005; 45: 505-508.
- Dietz HP, Lanzarone V. Levator trauma after vaginal delivery. *Obstet Gynecol.* 2005; 106 (4): 707-712.
- Dietz HP, Pattillo Garnham A, Guzman Rojas R. Is it necessary to diagnose levator avulsion on pelvic floor muscle contraction? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015.
- Dietz HP, Rojas RG, Shek KL. Postprocessing of pelvic floor ultrasound data: How repeatable is it? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014; 54 (6): 553-557.
- Dietz HP, Steensma AB. Posterior compartment prolapse on two-dimensional and three-dimensional pelvic floor ultrasound: the distinction between true rectocele, perineal hypermobility and enterocele. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 26: 73-77.
- Dietz HP, Shek KL. Tomographic ultrasound imaging of the pelvic floor: which levels matter most? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33 (6): 698-703. doi:10.1002/uog.6403.
- Dietz HP, Shek C, De Leon J, Steensma AB. Ballooning of the levator hiatus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31 (6): 676-680. doi:10.1002/uog.5355.
- Dietz HP, Velez D, Shek K, Martin A. Determination of postvoid residual by translabial ultrasound. *International Urogynecology Journal.* 2012; 23 (12): 1749-1752.
- Eilber KS, Raz S. Benign cystic lesions of the vagina: a literature review. *The Journal of Urology.* 2003; 170 (3): 717-722.
- Eisenberg V, Chantarasorn V, Shek K, Dietz H. Does levator ani injury affect cystocele type? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 36: 618-623.
- Faltin D, Sangalli M, Curtin F, Morabia A, Weil A. Prevalence of anal incontinence and other anorectal symptoms in women. *International Urogynecology Journal.* 2001; 12 (2): 117-121.
- Faridi A, Willis S, Schelzig P, Siggelkow W, Schumpelick V, Rath W. Anal sphincter injury during vaginal delivery—an argument for cesarean section on request? *J Perinat Med.* 2002; 30 (5): 379-387.
- Ford A, Rogerson L, Cody J, Ogah J. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women (Review). 2015.
- Fynes M, Donnelly V, Behan M, O'Connell PR, O'Herlihy C. Effect of second vaginal delivery on anorectal physiology and faecal continence: a prospective study. *The Lancet.* 1999; 354 (9183): 983-986. doi:10.1016/s0140-6736(98): 11205-9.
- Glazener C, Abdalla M, Stroud P, Templeton A, Russell IT, Naji S. Postnatal maternal morbidity: extent, causes, prevention and treatment. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 1995; 102 (4): 282-287.
- Grischke E, Dietz H, Jeanty P, Schmidt W. [A new study method: the perineal scan in obstetrics and gynecology]. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany).* 1980; 7 (4): 154-161.
- Guzman Rojas R, Kamisan Atan I, Shek KL, Dietz HP. Defect-specific rectocele repair: medium-term anatomical, functional and subjective outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015; 55: 487-492. doi:10.1111/ajo.12347.
- Guzman Rojas R, Kamisan Atan I, Shek KL, Dietz HP. (2015) The prevalence of abnormal posterior compartment anatomy and its association with obstructed defecation symptoms in urogynecological patients. *Int Urogynecol J.* doi:10.1007/s00192-015-2914-3.
- Guzman Rojas R, Quintero C, Shek KL, Dietz HP. (2015) Does childbirth play a role in the etiology of rectocele? *International Urogynecology Journal.* 2015; 26 (5): 737-741. doi:10.1007/s00192-014-2560-1.

- Guzman Rojas R, Shek K, Langer S, Dietz H. The prevalence of anal sphincter injury in primiparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 42 (4): 461-466.
- Handa VL, Danielsen BH, Gilbert WM. Obstetric anal sphincter lacerations. *Obstet Gynecol.* 2001; 98 (2): 225-230.
- Keefe B, Warshauer D, Tucker M, Mittelstaedt C. Diverticula of the female urethra: diagnosis by endovaginal and transperineal sonography. *AJR American Journal of Roentgenology.* 1991; 156 (6): 1195-1197.
- Kelly CE. Evaluation of voiding dysfunction and measurement of bladder volume. *Rev Urol.* 2004; 6 (Suppl 1): S32.
- Kenton K, Mueller ER. The global burden of female pelvic floor disorders. *BJU Int.* 2006; 98 (s1): 1-5.
- Khullar V, Cardozo L, Salvatore S, Hill S. Ultrasound: a noninvasive screening test for detrusor instability. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 1996; 103 (9): 904-908.
- Lekskulchai O, Dietz HP. Detrusor wall thickness as a test for detrusor overactivity in women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32 (4): 535-539.
- Mallett VT, Bump RC. The epidemiology of female pelvic floor dysfunction. [Review] [39 refs]. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1994; 6 (4): 308-312.
- Masata J, Martan A, Halaska M, Ocenasek M, Voigt R. Ultrasound imaging of urethral funneling. 1999; 10 (S1): S62.
- Model AN, Shek KL, Dietz HP. Levator defects are associated with prolapse after pelvic floor surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 153 (2): 220-223. doi:10.1016/j.ejogrb.2010.07.046.
- Morgan D, Larson K, Lewicky-Gaupp C, Fenner D, DeLancey J. Vaginal support as determined by levator ani defect status 6 weeks after primary surgery for pelvic organ prolapse. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 114 (2): 141-144.
- Naranjo-Ortiz C, Shek KL, Martin AJ, Dietz HP. What is normal bladder neck anatomy? *International Urogynecology Journal.* 2015; 1-6.
- Norton P, Brubaker L. Urinary incontinence in women. *The Lancet.* 2006; 367 (9504): 57-67.
- Oberwalder M, Connor J, Wexner SD. Meta-analysis to determine the incidence of obstetric anal sphincter damage. *Br J Surg.* 2003; 90: 1333-1337.
- Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 1997; 89 (4): 501-506.
- Oom DM, West RL, Schouten WR, Steensma AB. Detection of anal sphincter defects in female patients with fecal incontinence: a comparison of 3-dimensional transperineal ultrasound and 2-dimensional endoanal ultrasound. *Dis Colon Rectum.* 2012; 55 (6): 646-652.
- Orejuela FJ, Shek KL, Dietz HP. The time factor in the assessment of prolapse and levator ballooning. *International Urogynecology Journal.* 2012; 23 (2): 175-178.
- Örnö A-K, Dietz H. Levator coactivation is a significant confounder of pelvic organ descent on Valsalva maneuver. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30 (3): 346-350.
- Peschers UM, DeLancey JO, Schaer GN, Schuessler B. Exoanal ultrasound of the anal sphincter: normal anatomy and sphincter defects. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104 (9): 999-1003.
- Quinn M, Beynon J, Mortensen N, Smith P. Transvaginal endosonography: a new method to study the anatomy of the lower urinary tract in urinary stress incontinence. *Br J Urol.* 1988; 62 (5): 414-418.
- Rodrigo N, Shek KL, Dietz HP. Rectal intussusception is associated with abnormal levator ani muscle structure and morphometry. *Tech Coloproctol.* 2011; 15 (1): 39-43. doi:10.1007/s10151-010-0657-1.
- Rodrigo N, Wong V, Shek KL, Martin A, Dietz HP. The use of 3-dimensional ultrasound of the pelvic floor to predict recurrence risk after pelvic reconstructive surgery. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014; 54 (3): 206-211. doi:10.1111/ajo.12171.
- Roos AM, Thakar R, Sultan A. Outcome of primary repair of obstetric anal sphincter injuries (OASIS): does the grade of tear matter? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 36 (3): 368-374.
- Scheer I, Thakar R, Sultan A. Mode of delivery after previous obstetric anal sphincter injuries (OASIS)-a reappraisal? *Int Urogynecol J.* 2009. doi: 10.1007/s00192-009-0908-8.
- Schuettoff S, Beyersdorff D, Gauruder-Burmester A, Tunn R. Visibility of the polypropylene tape after TVT (tension-free vaginal tape) procedure in women with stress urinary incontinence- a comparison of introital

- ultrasound and MRI in vitro and in patients. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27 (6): 687-692.
- Shek K, Dietz HP, Rane A, Balakrishnan S. Transobturator mesh for cystocele repair: a short- to medium term follow-up using 3D/4D ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32: 82-86.
- Shek KL, Guzman-Rojas R, Dietz HP. Residual defects of the external anal sphincter following primary repair: an observational study using transperineal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 44 (6): 704-709. doi:10.1002/uog.13368.
- Shek K, Wong V, Lee J, Rosamilia A, Rane A, Krause H, Goh J, Dietz H. Anterior compartment mesh: a descriptive study of mesh anchoring failure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 42 (6): 699-704.
- Smith F, Holman D, Moorin R, Tsokos N. Lifetime risk of undergoing surgery for pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol.* 2010; 116: 1096-1100.
- Starck M, Bohe M, Valentin L. The extent of endosonographic anal sphincter defects after primary repair of obstetric sphincter tears increases over time and is related to anal incontinence. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27 (2): 188-197. doi:10.1002/uog.2630.
- Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN, Thomas JM, Bartram CI. Anal sphincter disruption during vaginal delivery. *N Engl J Med.* 1993; 329 (26): 1905-1911.
- Sultan AH, Thakar R. Lower genital tract and anal sphincter trauma. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2002; 16 (1): 99-115.
- Thakar R, Sultan AH. Anal endosonography and its role in assessing the incontinent patient. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2004; 18 (1): 157-173.
- Valsky D, Cohen S, Lipschuetz M, Hochner?Celnikier D, Yagel S. Three-dimensional transperineal ultrasound findings associated with anal incontinence after intrapartum sphincter tears in primiparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 39 (1): 83-90.
- Weemhoff M, Vergeldt TF, Notten K, Serroyen J, Kampschoer PH, Roumen FJ. Avulsion of puborectalis muscle and other risk factors for cystocele recurrence: a 2-year follow-up study. *International Urogynecology Journal.* 2012; 23 (1): 65-71.
- White RD, McQuown D, McCarthy TA, Ostergard DR. Real-time ultrasonography in the evaluation of urinary stress incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 138 (2): 235-237.
- Wilson L, Brown JS, Shin GP, Luc K-O, Subak LL. Annual direct cost of urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 2001; 98 (3): 398-406.
- Wong V, Guzman-Rojas R, Shek K, Chou D, Moore K, Dietz H. Laparoscopic sacrocolpopexy: how low does the mesh go? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016.
- Wong V, Shek KL, Rane A, Goh J, Krause H, Dietz HP. Is levator avulsion a predictor for cystocele recurrence following anterior vaginal mesh? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 42 (2): 230-234.

## Capítulo 39

# DISFUNCIONES DEFECATORIAS

GONZALO PALOMINOS S., FELIPE BELLOLIO R. Y MARÍA ELENA MOLINA P.

## ANATOMÍA

El piso pelviano es la estructura compuesta por músculo y ligamentos que sostienen los órganos pélvicos: sistema digestivo, urinario, genital y reproductivo en la mujer. Los elementos musculares del piso pelviano son:

- **Diafragma pélvico:**
  - Músculo elevador del ano: descrito por Andreas Vesalius en el siglo XV, está compuesto por tres fascículos: haz puborrectal, pubococcígeo e ileococcígeo. Su inervación proviene de nervios del plexo sacro, nervio pudendo, perineal y rectal inferior. Su contracción produce una angulación en 90° entre el ano y el eje del recto.
  - Músculo coccígeo.
- **Diafragma urogenital:** grupo muscular superficial que contribuye a la continencia urinaria.

El tracto genital divide al piso pelviano en dos componentes: anterior y posterior. El daño del piso pelviano anterior tiene como consecuencia el desarrollo de la incontinencia urinaria, mientras que un defecto en el piso posterior explica los trastornos defecatorios.

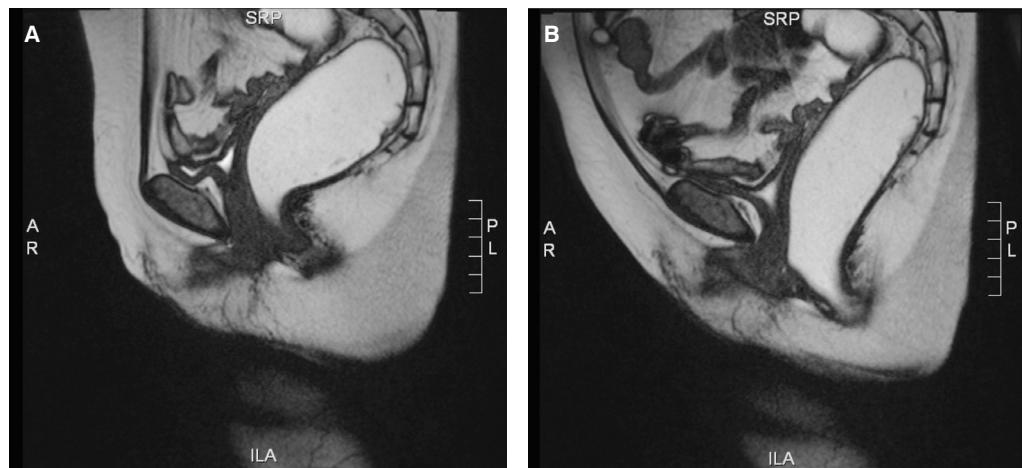
## FUNCTION DEFECATORIA

La correcta función defecatoria depende de una coordinación entre las estructuras viscerales (colon

y recto), nerviosas, musculares y del esfínter anal. El esfínter anal, a su vez, está compuesto por dos estructuras musculares:

- **Esfínter anal interno:** corresponde a una extensión y engrosamiento del músculo liso, involuntario, de la capa circular del recto inervados por el sistema nervioso entérico (simpático) que contribuye entre 70% y 85% del tono basal en reposo.
- El **esfínter anal externo** corresponde al músculo estriado, voluntario, tiene inervación motora y sensitiva dada por el nervio pudendo (S2, S3 y S4), y su función es contraer el ano y permitir la continencia voluntaria.

El proceso de defecación comienza cuando el contenido intestinal alcanza el recto y la sensación de llenado rectal es transmitida por señales que viajan por los nervios parasimpáticos de las raíces sacras para gatillar el reflejo anorrectal inhibitorio. Este reflejo es mediado por el plexo mientérico y consistente en la relajación del esfínter anal interno y la contracción del esfínter externo. De esta forma, la relajación voluntaria del esfínter externo y del músculo elevador del ano permite alinear ano y recto para permitir la evacuación intestinal (Figura 39-1). Además, se debe lograr una presión positiva abdominal eficiente, que sea capaz de movilizar el contenido intestinal dado por la contracción de los músculos de la pared abdominal y el diafragma.

**Figura 39-1.** Defecografía por resonancia

Cortes coronales de la defecografía por resonancia. (A) La continencia fecal se logra gracias a la contracción del músculo elevador del ano, que genera angulación anorrectal, y a la contracción de los esfínteres anal interno y externo. (B) Durante la defecación se debe producir la relajación del músculo elevador del ano, lo que permite alinear el ángulo anorrectal, y relajar voluntariamente el esfínter anal externo.

Las afecciones defecatorias más frecuentes producidas por compromiso estructural o funcional del piso pélvano son la **incontinencia fecal** y la **obstrucción defecatoria**.

## INCONTINENCIA FECAL

### Definición

Se entiende como incontinencia fecal al escape involuntario, continuo o recurrente, del contenido intestinal. Se distinguen dos tipos:

- Incontinencia menor: escape de aire y escurrimiento (ensuciar la ropa interior)
- Incontinencia mayor: expulsión de heces, líquidas o sólidas

### Epidemiología

La incontinencia fecal afecta de manera mayoritaria a pacientes mujeres y adultos mayores. La prevalencia en la población general es de 0,4%, mientras que en mayores de 65 años es 2,2% y en mujeres mayores alcanza 10,4%. En ancianos, la incontinencia fecal se ha descrito

como la segunda causa de institucionalización, afectando a entre 17% y 50% de ellos. En Chile, la incontinencia fecal en mujeres institucionalizadas alcanza 67,9% y un 45,3% de ellas presenta incontinencia a deposiciones sólidas.

### Etiología

La incontinencia puede ser atribuida a cualquier alteración de algún factor implicado en la continencia, pero con frecuencia la coexistencia de múltiples factores explica este trastorno. Es común, también, que se presente muchos años después del evento causal inicial. Este puede ser un daño agudo identificable, un trauma crónico o varios factores asociados que se han ido sumando de modo progresivo en la historia del paciente (Tabla 39-1).

### Disfunción del esfínter por daño anatómico.

Por lo común, los daños al esfínter anal son provocados por situaciones asociadas al parto vaginal y a la cirugía proctológica. Se desconoce la incidencia exacta del daño del esfínter

**Tabla 39-1.** Etiología de incontinencia fecal

Trauma	Obstétrico: parto vaginal, fórceps, episiotomía, daño nervio (pudendo). Iatrogénico: cirugía anorrectal, cirugía colorrectal, obstétrico. Radiación: pelviana, anal.
Neurogénica	Esclerosis múltiple, mielopatía, síndrome cauda equina, diabetes, traumática.
Congénita	Daño medular: espina bífida, mielomeningocele, defecto sacro de médula espinal. Malformación anorrectal: ano imperforado, enfermedad de Hirschsprung.
Patología coloproctológica	Prolapso rectal, hemorroides, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer de recto, colitis, proctitis.
Otro	Diarrea severa, abuso de laxantes, demencia, inmovilidad, atrofia muscular, fecalomia, esclerodermia, amiloidosis, miastenia gravis, otras miopatías, aumento de presión abdominal (tos), abuso sexual.

anal y de la incontinencia fecal tras un parto vaginal, y los síntomas pueden ser inmediatos o presentarse varios años después. Los estudios han demostrado que las lesiones son reconocidas en términos clínicos en 10% aproximado de los partos vaginales, mientras que entre 27% y 35% de las mujeres primíparas tienen un defecto esfinteriano en la endosonografía tras el parto, pero la presentación clínica de incontinencia fecal luego del parto vaginal ocurre en 13% de las primíparas y 23% de las multíparas. Es decir, la presencia de un daño esfinteriano no significa necesariamente la existencia de incontinencia fecal, aunque muchas mujeres presentan “lesiones ocultas” que no son evidenciadas en el momento del parto. Los desgarros anales con compromiso esfinteriano se han asociado al uso de fórceps, primer parto vaginal, multiparidad, a recién nacidos de alto peso (mayor a 4.000 g), distocias de presentación y episiotomía.

Los procedimientos anorrectales y colorrectales, tales como hemorroidectomía, fistulotomía, fisuromías y proctectomías, pueden ser una causa iatrogénica de incontinencia. Se ha comunicado una incidencia de escurrimiento de entre 35% y 45% después de una esfinterotomía o fistulotomía anal.

El prolusión rectal, la constipación crónica, la instrumentalización anal y el abuso sexual provocan un estiramiento repetido del esfínter con daño consecuente.

**Daño neurológico.** Pacientes con enfermedades del sistema nervioso central presentan con frecuencia incontinencia fecal. Para lograr la continencia fecal, el paciente necesita del correcto funcionamiento del sistema neurológico, motor y sensitivo, porque debe distinguir el contenido fecal –gas, líquido o sólido– y además controlar eficientemente la musculatura.

El compromiso neurológico de los nervios que inervan la región perianal puede ser provocado por un daño de la médula espinal o neuropatía, que a su vez puede ser primaria o secundaria, y por lo general el nervio más afectado es el pudendo. Este se puede comprometer en pacientes con diabetes, trabajo de parto prolongado, uso de fórceps e incluso el daño puede ser consecuencia de años de constipación y pujo.

**Consistencia y volumen de deposiciones.** Las deposiciones de alto volumen asociadas a la gastroenteritis, colitis o abuso de blandidor de deposiciones, pueden hacer insuficiente los

sistemas de continencia en forma esporádica o permanente; por ejemplo, en pacientes con diarrea crónica. Los fecalomás suponen una inhibición constante del esfínter anal interno a través de la activación continua del reflejo anorrectal inhibitorio, presentando incontinencia por rebalse, donde la materia fecal líquida pasa alrededor de la masa fecal dura impactada en el recto.

**Compromiso de mucosa intestinal.** El mecanismo de incontinencia que prima en las pacientes con colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y colitis actínica es la urgencia fecal, dada por la falta de distensibilidad rectal.

**Cáncer/Radiación.** El cáncer rectal y anal puede comprometer estructuras del piso pélvano por invasión local. La radiación pélvica genera una disfunción esfintérica directa y además puede provocar proctosigmoiditis actínica, fistulas, reducción de la capacidad rectal y neuropatía.

### Historia clínica y examen físico

Se realizará una historia detallada del paciente e interrogará por la capacidad de distinguir deposiciones sólidas de gases. Se debe evaluar la severidad del trastorno de acuerdo al tipo de incontinencia, su frecuencia e impacto en la calidad de vida. Al examen físico se hará una

evaluación neurológica del paciente y en el examen dirigido perineal se buscarán signos de dermatitis, cirugía, trauma o prolapso. El tacto rectal permite identificar tumores, fecalomás y evaluar el esfínter anal. El tono en reposo refleja el funcionamiento del esfínter anal interno y el tono durante la contracción voluntaria, el esfínter anal externo. En mujeres, el examen bimanual permite valorar el tabique recto-vaginal.

La escala más utilizada, en especial en materia de investigación para objetivar la severidad de la incontinencia fecal, es el cuestionario descrito por Wexner (Tabla 39-2). Los criterios que considera son la habitualidad del tipo de incontinencia, la utilización de protectores diarios y la alteración del estilo de vida.

### Estudio

La historia clínica y el examen físico no son suficientes para realizar el diagnóstico etiológico de la incontinencia fecal, por lo que se recomienda hacer un estudio complementario. Algunos exámenes se describen a continuación:

**Estudio de deposiciones.** En los pacientes con diarrea crónica, debe descartarse la presencia de enfermedades virales, *Clostridium difficile* y parásitos.

**Tabla 39-2.** Escala de Wexner para incontinencia fecal.

Incontinencia	Nunca	Raramente	A veces	Usualmente	Siempre
Materia fecal sólida	0	1	2	3	4
Materia fecal líquida	0	1	2	3	4
Gases	0	1	2	3	4
Uso de apósticos	0	1	2	3	4
Alteración del estilo de vida	0	1	2	3	4

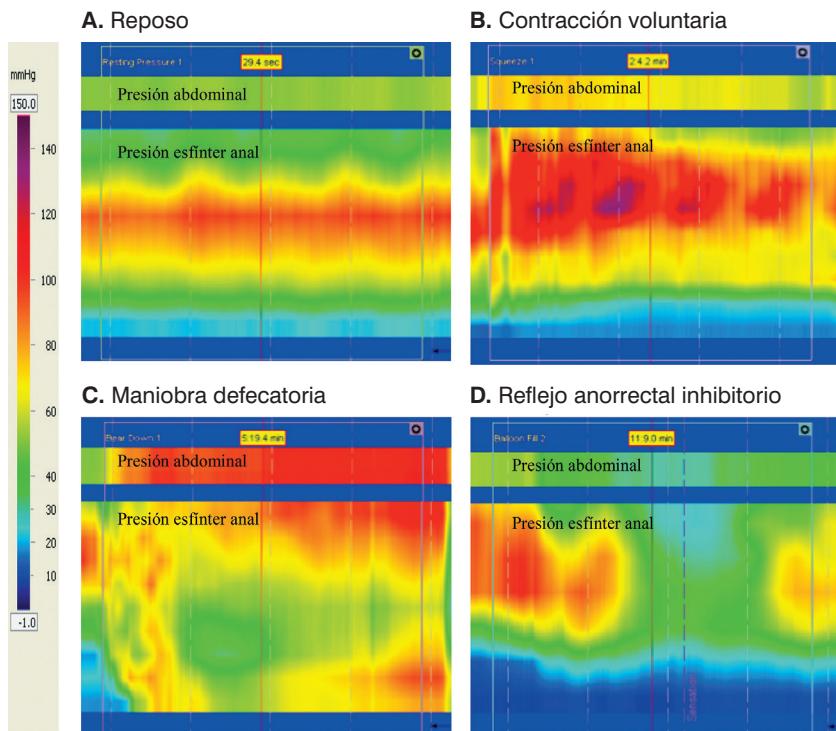
"Raramente": menos de 1 episodio de incontinencia por mes; "A veces": más de 1 por mes y menos de 1 por semana; "Usualmente": más de 1 por semana y menos de 1 por día; "Siempre": más de 1 por día.

**Anoscopía/Colonoscopía.** La anoscopía es un procedimiento sencillo, que se puede realizar en la consulta médica, y útil para evaluar el estado del canal anal. Es importante señalar que si se sospecha alguna enfermedad inflamatoria, compromiso actínico o la presencia de un tumor colorrectal, se debe solicitar una colonoscopía completa para evaluar en forma apropiada la totalidad de la mucosa del intestino grueso.

**Manometría anal.** Es el estudio de elección para evaluar la función del aparato esfínteriano, es indoloro y sin necesidad de preparación intestinal. Entre otros parámetros, mide el tono del esfínter

anal en reposo (esfínter anal interno), el tono máximo bajo contracción voluntaria (esfínter anal externo y músculo puborrectal) y la presión necesaria para gatillar el reflejo anorrectal inhibitorio (presión de umbral sensorial consciente del paciente). En personas normales, la presión basal máxima es de 50-100 mmHg, aumentando dos a tres veces su valor tras la contracción voluntaria (Figura 39-2). Los ancianos y las mujeres tienen valores menores que los jóvenes y los hombres, respectivamente. El canal anal opresivo, que corresponde a la zona de alta presión, es más corto en el sexo femenino. Es importante señalar que el resultado de la manometría no tiene una

**Figura 39-2. Manometría anorrectal**



La presiones de la cavidad abdominal y del esfínter anal están representadas en colores. (A) La presión en reposo reflejan la contracción del esfínter anal interno. (B) La presión durante la contracción voluntaria refleja la contracción del esfínter anal externo. (C) Durante la maniobra defecatoria aumenta la presión abdominal y disminuye la presión del esfínter anal. (D) En este caso, se infló el balón endorrectal con 40 ml gatillando la relajación del esfínter anal interno.

correlación directa con los síntomas del paciente ni con la presencia de un defecto anatómico en el aparato esfínteriano, porque la manometría refleja solo los resultados funcionales (baja presión), pero no la causa originaria, pudiendo corresponder a una lesión del esfínter o a una alteración neurológica.

**Endosonografía transanal.** Es el examen principal para la identificación de un daño anatómico del esfínter, no requiere sedación, es rápido de realizar (10-15 minutos) y gracias a los endosonógrafos con reconstrucción en tres dimensiones es posible obtener imágenes transversales, longitudinales y sagitales del canal anal. La endosonografía permite identificar, localizar y cuantificar el compromiso de las alteraciones estructurales en los 360° de cada esfínter anal, pared rectal y músculo puborrectal. Cuando lo realiza un operador experimentado la sensibilidad y especificidad en la detección de lesiones del esfínter anal externo e interno es cercana al ciento por ciento. La ecogenicidad de los componentes del esfínter anal depende del porcentaje de tejido fibroelástico y de la orientación de las fibras. El esfínter anal interno contiene escaso tejido fibroelástico, por lo que se observa como un anillo hipoeucogénico. Por otro lado, el esfínter anal externo tiene un mayor contenido fibroelástico y por lo tanto es hiperecogénico. Desde el punto de vista endosonográfico, el canal anal se divide en tres tercios. En el tercio superior se identifica el músculo puborrectal y la parte profunda del esfínter anal externo; en el tercio medio se identifica el esfínter anal externo e interno; y en el tercio inferior se observa la parte superficial del esfínter anal externo. Las lesiones esfínterianas se presentan como una interrupción de la continuidad del esfínter interno, externo o de ambos. Las cicatrices se ven en general como una pérdida de la arquitectura normal del tejido y una disminución de la ecogenicidad correspondiente a las áreas de fibrosis (Figura 39-3).

Al no ser un estudio funcional se debe correlacionar con la clínica o con otro examen funcional,

dado que la presencia de un daño esfínteriano no necesariamente se traduce en la presencia de incontinencia. De 450 pacientes estudiados en el Hospital Clínico UC, la endosonografía anal detectó una lesión esfínterica en 65% de los pacientes con incontinencia y en 43% de los pacientes sin clínica de incontinencia fecal.

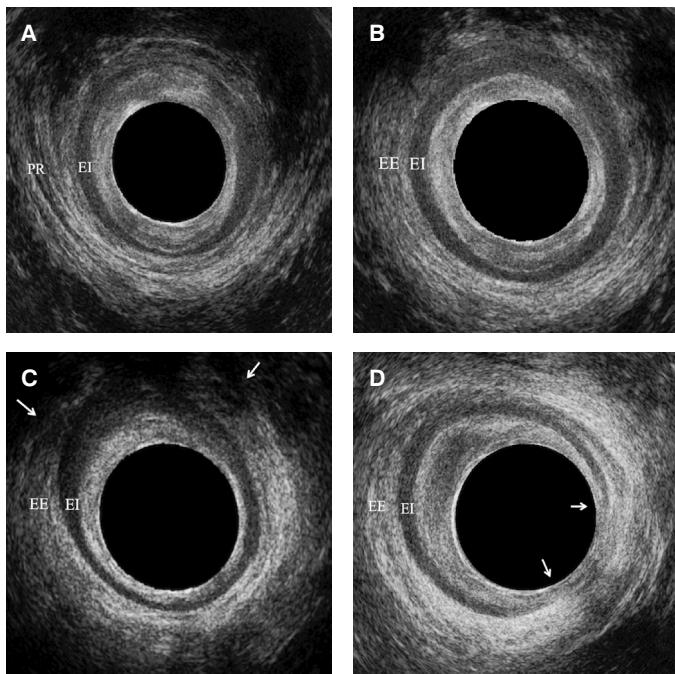
**Resonancia magnética.** Proporciona una adecuada imagen de ambos esfínteres. Su utilidad estaría en aquellas lesiones esfínterianas difíciles de definir en la endosonografía, lo que puede ocurrir por una alta infiltración grasa de los tejidos. La resonancia es particularmente útil en la evaluación de la atrofia esfínteriana como causa de incontinencia fecal.

**Electromiografía anorrectal.** A través de la introducción de electrodos subcutáneos es posible medir la respuesta del esfínter anal a estímulos eléctricos del nervio pudendo para evaluar la inervación y el estado funcional del esfínter externo y del haz puborrectal. En general, su utilidad como método diagnóstico ha sido cuestionada en los últimos años y en la actualidad se considera un examen de segunda línea para los casos en que se busca confirmar la existencia de una posible neuropatía.

## Tratamiento

El tratamiento del paciente con incontinencia fecal debe estar orientado según su etiología, severidad de los síntomas, sospecha de infección gastrointestinal, estado mental y comorbilidades. No existe consenso en definir el mejor tratamiento y, más aún, la última revisión sistemática propone que el régimen de tratamiento óptimo sería una combinación compleja de varias terapias quirúrgicas y no quirúrgicas. Algunas alternativas son las siguientes:

**Dieta y medicamentos.** La fibra y medicamentos (metamucil) que aumentan el volumen de la masa fecal puede ser muy útil en pacientes que presentan heces de poco volumen, pero pueden

**Figura 39-3.** Endosonografía anal

(A) Endosonografía normal del canal anal superior: se observa el haz puborrectal con forma de herradura y el esfínter anal interno. (B) Endosonografía normal del canal anal: se observa el esfínter anal externo e interno. (C) Endosonografía con interrupción del esfínter anal externo en paciente con antecedente de 2 partos vaginales. (D) Endosonografía con interrupción del esfínter anal interno en paciente con antecedente cirugía proctológica. Las flechas muestran los cabos seccionados.

PR: haz puborrectal, EE: esfínter anal externo, EI: esfínter anal interno.

incrementar los síntomas en aquellos pacientes con un recto poco distensible (ejemplo, rectitis). En tanto, para pacientes con deposiciones líquidas, los antidiarreicos aumentan la consistencia y disminuyen la frecuencia defecatoria. La loperamida se ha asociado a un aumento del tono basal del esfínter anal interno. El manejo médico, consistente en educación, fibra o antidiarreico, técnicas conductuales defecatorias (hábitos) y ejercicios pelvianos, alcanza 25% de éxito.

Otra alternativa es la irrigación rectal y los enemas que tienen por objetivo vaciar el recto. La irrigación rectal ha demostrado ser muy exitosa en pacientes con daño neurológico que presentan incontinencia fecal de tipo escurrimento.

**Rehabilitación pelviperineal.** La rehabilitación pelviperineal con técnica de retroalimentación (*biofeedback*) consiste en reeducar la función defecatoria a través de la estimulación rectal asociada a un sistema de retroalimentación con ejercicios, con el objetivo de mejorar la fuerza, sensibilidad, velocidad y resistencia de la contracción voluntaria del esfínter anal externo. El entrenamiento de la sensibilidad anorrectal se logra inflando repetidas veces un balón con volúmenes variables en la ampolla rectal, de forma tal que el paciente pueda identificar volúmenes cada vez menores que gatillen la primera sensación rectal y para que también logre contener un mayor volumen antes de la evacuación. La fuerza de contracción

se entrena realizando ejercicios de contracción asociados a la electromiografía, manometría o endosonografía. La coordinación muscular se puede reeducar con un sistema de tres balones: el primero se inserta en el recto, el segundo y tercero (más pequeños) se sitúan proximal y distal al primer balón. Se infla de forma progresiva el segundo balón hasta gatillar el reflejo anorrectal y entrenar al paciente para realizar una contracción voluntaria del esfínter externo, lo suficiente efectiva para lograr la continencia fecal. No existe un protocolo universal de entrenamiento para la rehabilitación pelviperineal y por tanto estos se realizan de modo variable de acuerdo a cada centro, incluso a veces de manera personalizada según las necesidades del paciente, pero siempre debe ser supervisado por personal entrenado en estos tratamientos y a su vez es imperioso contar también con un paciente cooperador.

Hoy es el tratamiento más costo efectivo, considerado como primera línea para la mayoría de los pacientes, en particular para aquellos que no tienen un defecto esfinteriano mayor a la endosonografía, logrando una mejoría entre 65% y 75% de los casos. Los ejercicios de rehabilitación pelviperineal, asociados a la electroestimulación, han logrado continencia fecal en 50% de los pacientes a los 6 meses. En el Hospital Clínico UC, la rehabilitación pelviperineal ha demostrado mejorar los síntomas (escala de Wexner) y la calidad de vida en forma significativa.

**Procedimientos quirúrgicos.** Existen distintas alternativas quirúrgicas y pueden ser agrupadas en procedimientos que buscan:

- Corregir la anormalidad del piso pelviano: plastía del músculo elevador o corrección del ángulo rectoanal.
- Reparar un daño estructural del esfínter anal: plastía esfinteriana.
- Crear un nuevo esfínter: a partir de músculos nativos (gracilis, glúteo mayor, obturador interno), balones, manguitos con sistema hidráulico u otro esfínter artificial.
- Optimizar el funcionamiento esfinteriano:

instalación de electromodulador o inyección perianal de grasa, colágeno o plasma, para generar efecto de masa.

- Irrigar y limpiar el colon y recto: ostomía al apéndice o íleon para irrigación, por ejemplo.

**Esfinteroplastía anal.** La esfinteroplastía consiste en la reconstrucción quirúrgica del esfínter lesionado, es un procedimiento de bajo costo, tiene una baja tasa de complicaciones y es la cirugía más realizada para el tratamiento de la incontinencia fecal moderada y severa. Se indica en pacientes que no responden a la rehabilitación pelviperineal, con un defecto en el canal medio que comprometa al menos 50% de su longitud y con una lesión del esfínter susceptible de ser reparada, es decir, única y aislada; se debe evitar el procedimiento en pacientes con neuropatía del esfínter. Las dos técnicas más comunes son la sutura de los cabos en forma traslapada o término-terminal, ambas técnicas tienen resultados similares. Los estudios reportan 80% de éxito a un año, aunque los pacientes presentan una alta tasa de recurrencia a largo plazo, logrando un éxito de 50% a 5 años y 40% a 10 años. La esfinteroplastía es una buena alternativa para pacientes con lesiones traumáticas, obstétricas o iatrogénicas del esfínter anal externo, idealmente con poco tiempo de evolución. La mayor edad del paciente y la incontinencia fecal de larga data se han identificado como factores predictivos de malos resultados. La introducción de mallas biológicas de colágeno porcino y el tratamiento complementario con rehabilitación pelviperineal postoperatoria podrían mejorar los resultados a largo plazo.

**Inyección de agentes abultadores.** La inyección, en la submucosa del canal anal o en el espacio interesfintérico, de agentes abultadores es útil para mejorar la incontinencia fecal pasiva por escurrimiento (defectos del esfínter anal interno). Este tratamiento comenzó en la década de 1990, al inicio con la inyección de

politetrafluoroetileno (PTFE) y grasa autóloga, luego se probó también el colágeno asociado glutaraldehído, polimetilsiloxano (silicona) y muchos otros agentes, con el objetivo de buscar el agente ideal: biocompatible, que no migre, que no produzca reacción inmunológica, que no sea carcinógeno y que produzca resultados duraderos. La recurrencia de la incontinencia se ha asociado a la migración y aplastamiento del material implantado, lo que ha motivado a realizar reinyecciones. Los estudios randomizados más recientes logran una reducción de 50% de los episodios de incontinencia con la inyección de gel biocompatible (dextranómero).

**Transposición muscular para esfínter anal.** El primer músculo que se intentó utilizar para reemplazar al esfínter anal fue el glúteo mayor. Se considera que cualquier músculo estriado, que tenga poca injerencia en la postura, que provea suficiente volumen y que tenga un pedículo neurovascular que permita su transposición, podría ser utilizado. La transposición de músculo gracilis es la más realizada hoy cuando existe un extenso daño perineal que hace irreparable el esfínter anal. El músculo gracilis está compuesto por fibras musculares de contracción rápida y propensa a la fatiga; en cambio, el músculo del esfínter anal externo está compuesto por fibras de contracción lenta y resistente a la fatiga. La conversión de las fibras se logra con el acondicionamiento muscular, consistente en la estimulación continua de corriente eléctrica de baja frecuencia, con el objetivo de lograr una continencia con mejores resultados. El uso asociado de un electroestimulador logra un éxito de 62% a dos años, pero está asociado a una alta morbilidad: 28% de infección, 15% de mal funcionamiento del electroestimulador, 13% de dolor crónico en la extremidad inferior y una tasa de reintervención de 0,14-1,07 por paciente.

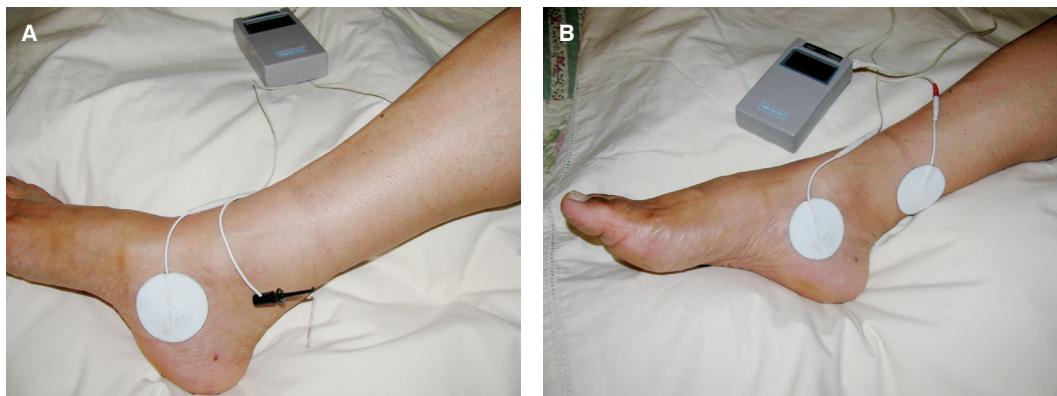
**Implantación de esfínter artificial.** El esfínter artificial fue aprobado por la FDA en 1999 y consiste en un dispositivo de silicona, con un balón de presión, que se implanta en el ano y se

conecta a una bomba de control con la cual el paciente puede inflar o desinflar el balón permitiendo la evacuación. El éxito de la implantación del esfínter artificial es de 53% en pacientes con incontinencia fecal severa; sin embargo, la tasa de complicaciones alcanza 86%, el 37% de explante completo del dispositivo y 25% de infecciones que requieren intervención quirúrgica.

**Neuromodulación sacra.** Consiste en la estimulación eléctrica del plexo sacro para mejorar la continencia fecal. Aunque se desconoce su mecanismo de acción, inicialmente el uso estaba limitado a pacientes con incontinencia neurogénica y esfínter anal intacto, pero con el tiempo se han ampliado las indicaciones, incluyendo con éxito a pacientes con disrupción del esfínter y lesión medular parcial. Una ventaja de este tratamiento es que su eficacia puede ser evaluada de manera previa a la implantación definitiva del electromodulador, pero la mayor desventaja es su costo.

La primera etapa consiste en una fase de prueba, cuando se insertan los electrodos temporales en forma percutánea a los pacientes por los agujeros sacros S3-S4, para estimular por medio de un generador externo durante un período variable de 1-3 semanas y de este modo evaluar la eficacia del tratamiento. Si existe una reducción de 50% o más de los episodios de incontinencia, entonces se pasa a la segunda etapa. Esta consiste en la implantación de un electromodulador permanente para el nervio sacro, por medio de un procedimiento quirúrgico bajo anestesia local. Los resultados muestran que 85% de los pacientes reduce en más de 50% los episodios de incontinencia a 3 años, además de mejorar de manera significativa en calidad de vida. Las complicaciones ocurren entre 4% y 13% de los pacientes en la etapa temporal y permanente, respectivamente, siendo el desplazamiento del dispositivo la complicación más frecuente.

**Estimulación del nervio tibial posterior.** Este tratamiento consiste en aplicar el estímulo

**Figura 39-4.** Estimulación del nervio tibial posterior

(A) Estimulación del nervio tibial posterior con sistema de electrodo y aguja. (B) Estimulación del nervio tibial posterior por medio, únicamente, de electrodos de superficie. Este sistema permite a los pacientes realizar las sesiones de estimulación en su domicilio.

eléctrico en el nervio tibial posterior, que tiene su origen en el plexo sacro, con el objetivo de que el estímulo ascienda en forma retrógrada hasta dicho plexo nervioso. Es un procedimiento simple, no invasivo, aplicable de manera ambulatoria y con un costo muy inferior a la estimulación del nervio sacro. Se instala en una pierna los electrodos (adhesivo o con aguja), y uno debe localizarse 3-4 cm proximal al maleo interno, próximo al nervio tibial posterior. La intensidad de la estimulación debe ser lo suficiente intensa para lograr flexionar parcialmente los dedos del pie. Para evaluar la respuesta al tratamiento, se realiza una sesión semanal durante 30 minutos por 12 semanas; si los pacientes muestran una mejoría, entonces pasan a una segunda etapa, en la que deben completar, al menos, 5 meses de tratamiento adicional; en este período los pacientes pueden incluso realizar las sesiones en su casa con el uso de electrodos adhesivos (Figura 39-4). Los estudios han demostrado resultados satisfactorios e incluso se ha observado que los pacientes continúan mejorando después de finalizar las sesiones de estimulación del nervio tibial posterior. La probabilidad de presentar complicaciones es muy baja.

**Otros tratamientos.** La colostomía es una alternativa para aquellos pacientes que no responden al manejo médico y no son buenos candidatos para la reparación quirúrgica. En estas circunstancias, la colostomía ha demostrado mejorar en 83% la calidad de vida.

Existen resultados promisorios en la inyección de células mesenquimales en el esfínter anal en pacientes con lesión traumática aguda.

## OBSTRUCCIÓN DEFECATORIA Definición

La constipación tiene varios significados muy variables, que incluso puede diferir entre personas de una misma cultura. Puede ser referido como la necesidad de utilización de laxantes, movimientos intestinales infrecuentes, deposiciones duras, esfuerzo o dolor durante la defecación. Con el objetivo de facilitar y unificar el diagnóstico de constipación crónica funcional, un grupo de expertos elaboraron los criterios de Roma III (Tabla 39-3).

El síndrome de obstrucción defecatoria es un conjunto de signos y síntomas que pueden presentarse en pacientes con constipación crónica, y

**Tabla 39-3.** Criterios de Roma III para constipación crónica funcional

Los pacientes deben relatar todos los siguientes y durante, al menos, los últimos 3 meses:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raramente presenta deposiciones sin el uso de laxantes.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• No cumple criterios claros de síndrome de intestino irritable.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presentar 2 o más de los siguientes síntomas: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Esfuerzo defecatorio excesivo en más del 25% de las ocasiones.</li> <li>– Heces duras en más del 25% de las ocasiones.</li> <li>– Sensación de defecación incompleta en más del 25% de las ocasiones.</li> <li>– Sensación de boqueo/obstrucción anorrectal en más del 25% de las ocasiones.</li> <li>– Maniobras manuales para facilitar la defecación (digitalización, sujeción del suelo pélvico) en más del 25% de las defecaciones.</li> <li>– Menos de 3 defecaciones por semana.</li> </ul> </li> </ul>

se caracteriza por el pujo crónico y presentan, en al menos, en 25% de las evacuaciones: fragmentación de las deposiciones, esfuerzo defecatorio excesivo, sensación de evacuación incompleta, bloqueo anal y autodigitación; además, pueden relatar urgencia defecatoria y percepción de peso pélvano.

## Epidemiología

La constipación es un síntoma frecuente, con una prevalencia de 16% en la población general, 12% en niños y 34% en mayores de 60 años. Su prevalencia es mayor en mujeres (relación hombre/mujer de 1/2,2) y en población institucionalizada. El nivel socioeconómico más bajo, la menor educación de los padres, la menor actividad física, depresión y abuso sexual se han asociado a la constipación.

Se estima que la prevalencia del síndrome de obstrucción defecatoria es de 7% en la población general y que 50% de los pacientes con constipación crónica lo presentan.

## Etiología

Cualquier trastorno que afecte el tránsito en el colon, el control de las presiones y sensibilidad anorrectal, la sincronización entre la contracción y relajación de los músculos pélvianos y esfinterianos, puede tener como consecuencia el estreñimiento. Una posible clasificación para la constipación, de acuerdo a su etiología, es entenderla como primaria o secundaria. La afección primaria se refiere a aquella provocada por un tránsito lento de colon o por un trastorno defecatorio. La constipación secundaria puede ser causada por enfermedades neurológicas, metabólicas, collagenopatías, endocrinopatías, fármacos, tumores, defectos anatómicos del piso pélvano y, excepcionalmente, a la presentación, en edad adulta, de la enfermedad de Hirschsprung, entre otras.

El síndrome de defecación obstructiva puede originarse por un trastorno funcional o por una anomalía estructural. Los trastornos funcionales involucrados comprenden: disinergeria del piso pélvano y alteraciones sensoriales, motoras o discoelásticas. Por otra parte, los trastornos estructurales involucrados son rectocele y prolapse de mucosa rectal en 90% de los casos. Otras lesiones estructurales son el prolapse vaginal, vesical, intususcepción rectal, enterocele, tumores o estenosis del canal anal. Se estima que 50% de la mujeres multíparas tiene algún grado de prolapse, y 10-20% de ellas es sintomática. Con frecuencia el diagnóstico de los trastornos estructurales puede realizarse con el examen físico, pero por su alta asociación con otros defectos del piso pélvano es necesario complementar el estudio con exámenes anatómicos y funcionales.

Se cree que la coexistencia de los trastornos funcionales y anatómicos puede ser explicado por el círculo vicioso que se genera en los pacientes con síndrome de obstrucción defecatoria. La ansiedad por defecar, motiva un esfuerzo excesivo provocando el debilitamiento de los tejidos, el descenso de los órganos, la consecuente alteración anatómica del piso pélvico, estiramiento del nervio pudendo, y por consiguiente la alteración

sensorial rectal y descoordinación muscular que tiene como resultado una mayor dificultad defecatoria y más ansiedad.

**Anismo/Disinergia del suelo pélvico.** La disinergia idiopática del suelo pélvano, conocida también como anismo o como contracción paradójica del puborrectal, consiste en la contracción persistente o ausencia de relajación de la musculatura estriada del suelo pélvano durante la defecación, de forma tal que no se produce la correcta alineación del ángulo anorrectal durante la defecación y como resultado se provoca una obstrucción funcional de salida. La disfunción del piso pélvano puede estar asociada a defectos anatómicos del suelo pélvico o ser idiopática, y se estima que su prevalencia en pacientes con constipación crónica es de 37%.

**Síndrome del periné descendente.** Durante el esfuerzo defecatorio es normal que se produzca un descenso perineal, y en el caso del síndrome del periné descendente encontramos que existe un descenso mayor a 3,5 cm durante el pujo. Este trastorno implica que la pared rectal anterior protruya a través del canal anal durante la defecación, produciendo una obstrucción al paso de la materia fecal y la sensación de evacuación incompleta. El 75% de los pacientes con síndrome del periné descendente presenta síndrome de obstrucción defecatoria, pero también puede asociarse al dolor anal, incontinencia urinaria y rectorragia, dada por una úlcera rectal solitaria ubicada sobre la mucosa que protruye. Se cree que este desorden es producto de la falta de soporte del recto y del periné, originado por un daño traumático al plexo sacro, parto vaginal o pujo crónico.

**Prolapso rectal.** Es entendido como una proyección del recto a través del ano. Para que se desarrolle un prolusión rectal, debe existir una anormalidad en el fondo del saco de Douglas, debilitamiento de los esfínteres anales, estructuras músculo-ligamentosas débiles que no fijan

correctamente el piso pélvano, canal anal y recto laxos. Entre 80% y 90% de los pacientes con prolusión rectal tienen más de 50 años, se asocia a constipación en 60% de los pacientes, pero pueden presentar también incontinencia fecal y en ocasiones se identifica una úlcera rectal solitaria. Entendemos como prolusión rectal oculto o intususcepción rectal al defecto que no protruye por el ano, y como prolusión rectal completo cuando existe un compromiso de toda la pared rectal.

**Rectocele.** Se trata de la protrusión, en grado variable, de la cara anterior del recto a través de la pared posterior de la vagina (Figura 39-5). Los defectos mayores a 1 cm se presentan en el 80% de las mujeres y en 13% de los hombres. El rectocele se ha asociado a daño obstétrico, esfuerzo defecatorio excesivo, postmenopausia e histerectomía. Los pacientes con rectoceles relatan trastornos defecatorios, dificultad expulsiva fecal, evacuación incompleta y la autodigitación, pero pueden también referir incontinencia anal y, dependiendo del grado de afectación del compartimento anterior, puede presentar síntomas urinarios obstructivos, molestias vaginoperineales y dispareunia. El diagnóstico es posible sospecharlo con el examen físico visual y tacto rectal, pero por su alta asociación a otros defectos del piso pélvano, es necesario complementar con estudios anatómicos y funcionales.

**Enterocèle/Sigmoidocele.** Corresponde a una hernia pélvica constituida por peritoneo del fondo de saco de Douglas (saco herniario) y el contenido (intestino delgado, grueso o epíplón) que proyecta entre el recto y la vagina (Figura 39-5). En estudios poblacionales se ha evidenciado que 10% de las mujeres sanas presentan enterocéles por defecografía y entre 20% y 33% de las pacientes con defecación obstructiva. De acuerdo a su origen, se puede clasificar en: congénito, por pulsión (aumento crónico de la presión intraabdominal), por tracción (al prolapsarse el útero, cúpula vaginal o recto se trae el

**Figura 39-5.** Defecografía por resonancia con hallazgos patológicos

(A) Paciente con rectocele anterior. (B) Enterocele en paciente histerectomizada.

peritoneo pélvico) e iatrogénico (postquirúrgico). Los síntomas son sensación de pesadez perianal y dolor perianal o abdominal, y cuando el contenido herniario es colon sigmoideo es más frecuente la dificultad evacuatoria y el tenesmo. Al realizar un tacto rectovaginal y solicitar pujar a la paciente, es posible sentir la proyección del contenido entre los dedos, pero es necesario complementar con exámenes imagenológicos (resonancia dinámica del piso pélvano o defecografía con contraste oral) para confirmar el diagnóstico. El manejo inicial debe ser el tratamiento conservador, con el que se reporta 90% de éxito, y considerar la cirugía para pacientes con síntomas severos y fracaso de tratamiento médico.

### **Historia clínica y examen físico**

Para enfrentar el estudio de un paciente con constipación crónica es fundamental una anamnesis dirigida con el objetivo de descartar las causas secundarias, en especial un cáncer colorrectal que genere la constipación; se deben estudiar los pacientes mayores de 50 años, con cambio del hábito intestinal, con hemorragia digestiva,

anemia, baja de peso y antecedentes familiares de cáncer de colon. Los estudios clínicos han mostrado que, en pacientes que no refieren historia de cambio en el hábito intestinal, la prevalencia de neoplasia colorrectal es similar entre aquellos con historia de constipación crónica y quienes refieren tránsito intestinal normal.

Clásicamente, se ha entendido que la defecación infrecuente, con deposiciones duras, es característico del tránsito lento, en tanto, el pujo, tenesmo y las maniobras digitales para la evacuación serían distintivos del trastorno del piso pélvano; sin embargo, la historia clínica no nos permite distinguir entre los diferentes subtipos de constipación.

Imprescindible es la inspección anal y el tacto rectal que pueden aportar mucha información relevante; por ejemplo, la presencia de hemorroides o fisura anal que pueden ser consecuencia o incluso la causa de la constipación. Es posible incluso identificar asimetrías del canal anal y sospechar disinergeria del piso pélvano si se pide al paciente que puje durante el tacto rectal.

## Estudio

**Exámenes sanguíneos.** Algunos exámenes sanguíneos pueden ser útiles para investigar las causas secundarias del estreñimiento. Podemos iniciar el estudio con un recuento hematológico, glicemia, electrolitos, pruebas tiroideas, calcemia, pero sin duda la elección de los exámenes debe hacerse caso a caso.

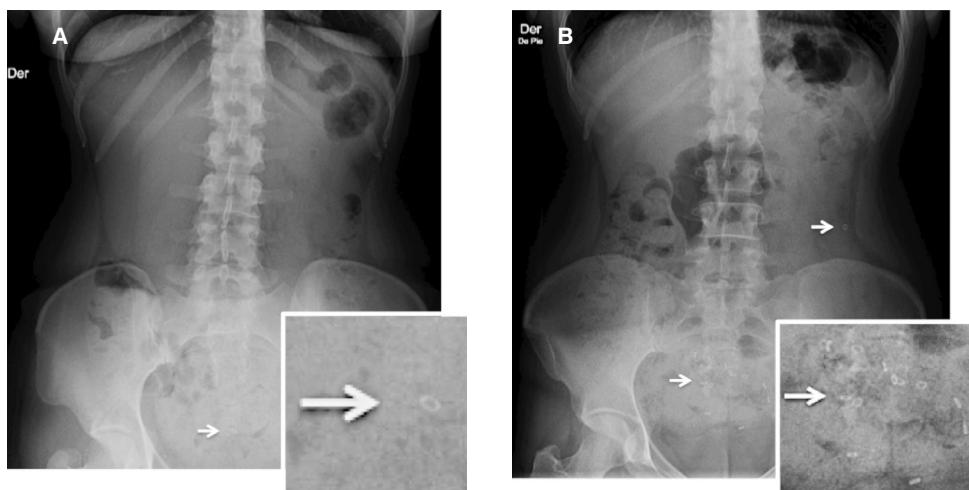
**Colonoscopía.** Como se mencionó es imprescindible descartar la presencia de una neoplasia, y para esto contamos con la colonoscopía. Es un examen invasivo, que se realiza bajo sedación y permite observar la totalidad de la mucosa colónica. También es posible tomar muestras para biopsias cuando fuera necesario.

**Tiempo de tránsito colónico.** Este examen consiste en que el paciente ingiere cápsulas con marcadores radiopacos y luego, en un tiempo variable según la institución, se realizan radiografías de abdomen simple. En el Hospital Clínico UC se utilizan 25 cápsulas y la radiografía se efectúa

al quinto día; la presencia de 20% o más de los marcadores se considera como examen alterado. La distribución homogénea de los marcadores en todo el colon constituye el diagnóstico de inercia colónica. Los acúmulos de marcadores en el colon izquierdo, sigmoides y recto sugiere un trastorno originado en el piso pélvico (Figura 39-6). En dos tercios de los pacientes con inercia colónica puede coexistir un síndrome de obstrucción defecatoria.

**Defecografía por fluoroscopía.** Es un estudio dinámico que permite la evaluación del piso pélvico mediante el uso de fluoroscopía. Se administra contraste en: vejiga, vagina, recto e intestino delgado y se toman imágenes en reposo, contracción esfinteriana voluntaria y durante el esfuerzo defecatorio. Se mide el ángulo anorrectal y el descenso perineal en todas las fases, y se evalúa también el reflejo anorrectal inhibitorio y la existencia de prolapsos rectales. Los principales inconvenientes son la variabilidad interobservador y el condicionamiento psicológico del paciente al tener poca intimidad. El 15% de

Figura 39-6. Tiempo de tránsito colónico



Los pacientes ingieren 25 marcadores radioopacos (flechas) y la radiografía de abdomen se realiza al quinto día. (A) Paciente sano, la radiografía muestra la presencia de solo 1 marcador. (B) Paciente con trastorno del piso pélvico, la radiografía muestra presencia de 14 (56%) marcadores en colon sigmoides y recto.

los pacientes que se estudian por constipación crónica presentan una alteración de la apertura del ángulo anorrectal, hallazgo característico de la disinergia del piso pelviano.

**Resonancia dinámica pelviana/Defecografía por resonancia.** Es la única técnica que permite evaluar de modo simultáneo en forma anatómica y dinámica el suelo pelviano. Se administra gel de ultrasonido solo en el recto, permite visualizar todos los tejidos blandos de todos los compartimentos del piso pelviano en fase estática y dinámica en diferentes planos, no utiliza radiación. La resonancia dinámica pelviana es costosa, pero hoy es lo mejor para estudiar las patologías del suelo pélvico asociadas a la obstrucción defecatoria (Figuras 39-1 y 39-5).

**Test expulsivo con balón.** Evalúa la expulsión de un balón de 50 ml situado en la ampolla rectal. Se considera normal lograr la eliminación del balón en un minuto, pero se ha acordado utilizar los ocho minutos como punto de corte para definir el examen como alterado. Este examen logra una especificidad de 87% y un valor predictivo positivo de 97%, constituyendo una prueba útil para identificar pacientes constipados que no presentan disinergia de piso pelviano.

**Manometría anorrectal.** Su principal indicación es el estudio de la función esfinteriana y los mecanismos relacionados con la defecación. Mide la presión en reposo y durante la contracción voluntaria, el reflejo anorrectal inhibitorio, la presión necesaria para la primera sensación rectal, el máximo de volumen rectal tolerable y la presión (rectal y anal) durante la maniobra defecatoria. Los pacientes con disinergia de piso pelviano presentan ausencia o falta de relajación del esfínter anal externo durante la maniobra defecatoria. La gradiiente anorrectal es la razón entre la presión rectal máxima y la presión mínima anal residual, se utiliza para cuantificar la coordinación anorrectal defecatoria. Se estima

que 48% de los pacientes con constipación crónica tienen una gradiiente anorrectal anormal en la manometría.

## Tratamiento

**Manejo conservador.** En los pacientes con constipación crónica, una vez realizada la evaluación y exámenes iniciales para cada paciente, descartando un origen secundario de aquella, se recomienda iniciar el manejo con educación, cambios de hábito (actividad física), alimentación rica en fibra, abundantes líquidos y uso de laxantes, con lo que se alcanzaría 22% de éxito. El empleo de autolavado rectal ha logrado efectividad hasta en la mitad de los pacientes y consiste en irrigaciones retrógradas por medio de una sonda insertada por el ano. Sin embargo, se sabe que el abuso de enemas puede provocar fibrosis y retracción. Es importante considerar también el apoyo psicológico en estos pacientes, ya que, como se ha señalado, pueden presentar altos niveles de angustia o depresión.

**Rehabilitación pelviperineal.** El objetivo es aprender la dinámica defecatoria normal, lo que se consigue mejorando la sensibilidad rectal, aumentando la presión intraabdominal y dirigiendo la fuerza de modo eficiente hacia el recto y logrando una adecuada relajación de la musculatura del suelo pelviano durante el acto defecatorio. La respuesta a este tratamiento en ensayos clínicos es variable y alcanza un éxito en el 70% de los casos. Es considerado el pilar del tratamiento para el síndrome de obstrucción defecatoria, es esencialmente útil a mediano y largo plazo en pacientes con disinergia del suelo pelviano e hiposensibilidad rectal, y se han reportado buenos resultados incluso en pacientes con rectocele e intususcepción rectal pequeños y de reciente comienzo. La rehabilitación pelviperineal (*biofeedback*) ha demostrado mejorar el estado psicológico y calidad de vida cuando es eficaz. Un factor predictivo de mala respuesta es la baja calidad de vida pretratamiento.

Procedimientos quirúrgicos. Los pacientes con constipación crónica por lo general responden bien al manejo médico y de manera excepcional necesitan cirugía. Podemos identificar distintas situaciones en quienes la cirugía tiene un rol diferente.

**Rectocele.** La reparación quirúrgica es recomendable en rectoceles mayores a 3 cm, que no vacíen el contraste en la defecografía o que afecten la calidad de vida del paciente. El tratamiento quirúrgico logra buenos resultados entre 62% y 98% de los pacientes. El rectocele, como defecto anatómico aislado, puede abordarse en forma transvaginal, transrectal o transperineal.

- **Vía transvaginal:** es posible realizar la colporrafia posterior, que consiste en la plicatura de la pared inferior vaginal para darle rigidez. Esta reparación, no anatómica, tiene malos resultados, con una alta tasa de dispareunia, reoperación y persistencia de la sintomatología defecatoria. Se han efectuado otros procedimientos transvaginales con reparación específica del septo rectovaginal, logrando 80% de éxito para mejorar los síntomas defecatorios, baja recurrencia del prolapo, pero al menos 25% de los pacientes refiere dispareunia postquirúrgica y 36%, incontinencia fecal.
- **Vía endorrectal:** se realiza una plicatura de la capa muscular rectal en la cara anterior y un *flap* de mucosa con resección del tejido redundante (procedimiento de Delorme). Con esta técnica se logra una mejoría de los síntomas defecatorios entre 35% y 84%, y la digitación para lograr evacuación disminuye en 75%. Otra alternativa es realizar una mucosectomía rectal por medio de una engrapadora endoanal, logrando mejores resultados en pacientes con rectoceles grandes y con necesidad de autodigitación para evacuar.
- **Transperineal:** Esta vía permite instalar una malla para corregir el defecto del septo rectovaginal, con la posibilidad de reparar

el esfínter anal en el mismo procedimiento; por lo tanto, es una buena alternativa en pacientes que además presentan incontinencia fecal con necesidad de reparación quirúrgica.

**Enterocèle.** El tratamiento quirúrgico, en pacientes con enteroceles sin prolapo genital ni rectal asociado, se indica en: sigmoidoceles obstructivos que protruyen más allá de la línea pubococcígea, enteroceles que comprimen el recto y enteroceles con invaginación rectoanal interna sintomáticos. La alternativa quirúrgica de elección es la colpo-recto-perineo-pexia al sacro por vía laparoscópica, con instalación de una malla en el suelo pélvico. En el caso de sigmoidoceles mayores, que protruyen bajo la línea isqueococcígea, se puede realizar una sigmoidectomía con anastomosis primaria.

**Prolapo/intususcepción rectal.** En estos casos la rectopexia al promontorio vía laparoscópica logra éxito en 64-100% de los pacientes.

**Síndrome del periné descendente.** Luego del fracaso del tratamiento médico se puede intentar corregir el prolapo mucoso a través de agentes esclerosantes o ligaduras con bandas elásticas.

**Inercia colónica.** Excepcionalmente existen pacientes con inercia colónica que no responden al manejo médico ni cambios de hábito y que presentan alteración en la calidad de vida, de forma tal que en ellos se puede considerar la cirugía. El objetivo en estos casos es extirpar el segmento comprometido, pero en la práctica no es fácil definir la extensión de compromiso del colon. La mejor alternativa quirúrgica hoy para los pacientes con inercia colónica es la colectomía total con íleo-recto anastomosis a nivel del promontorio, la que tiene un éxito mayor al 90%. Es importante señalar que muchos fracasos terapéuticos se atribuyen a no haber diagnosticado preoperatoriamente una disinergeria del piso pélviano asociada.

**Disinergia del piso pelviano idiopática (anismo).** Los intentos quirúrgicos en estos pacientes, como la sección del músculo puborrectal, no ha tenido buenos resultados. Por tanto, su tratamiento es fundamentalmente, la rehabilitación pelviperineal (*biofeedback*).

**Otros tratamientos.** Algunos estudios sugieren un beneficio en la estimulación del nervio sacro para el tratamiento de la constipación refractaria.

En pacientes con deficiencia en la relajación del músculo puborrectal, se han realizado inyecciones de toxina botulínica guiadas por ultrasonografía con buenos resultados, alcanzando una curación a corto plazo en 50% de los casos.

### Lecturas recomendadas

- Brown S.R., Wadhawan H., Nelson R.L. "Surgery for faecal incontinence in adults". Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; 7.
- Caselli G., Molina M.E., Bambs C.A.J. "Biofeedback: Análisis de resultados y factores predictores de éxito en el tratamiento de la incontinencia fecal". LXXXII Congreso Chileno e Internacional de Cirugía 2009.
- Chapman A.E., Geerdes B., Hewett P., Young J., Evers T., et al. "Systematic review of dynamic graciloplasty in the treatment of faecal incontinence". Br J Surg 2002; 89(2):138-153.
- Dukas L., Willett W.C., Giovannucci E.L. "Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women". Am J Gastroenterol 2003; 98(8): 1790-1796.
- Gomez S., Castillo P., Segura J.M. "Incontinencia fecal y estreñimiento crónico idiopático". Med Clin (Barc) 2008; 130(6): 228-236.
- Graf W., Mellgren A., Matzel K.E., Hull T., Johansson C. NASHA "Efficacy of dextranomer in stabilised hyaluronic acid for treatment of faecal incontinence: a randomised, sham-controlled trial". Lancet 2011; 377 (9770) 997-1003.
- Halland M., Koloski N.A., Jones M., Byles J., Chiarelli P., et al. "Prevalence correlates and impact of fecal incontinence among older women". Dis Colon Rectum 2013; 56(9): 1080-1086.
- Jarrett M.E., Mowatt G., Glazener C.M., Fraser C., Nicholls R.J., et al. "Systematic review of sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation". Br J Surg 2004; 91(12): 1559-1569.
- Jorge J.M., Wexner S.D. "Etiology and management of fecal incontinence". Dis Col Rectum 1993; 36: 77-97.
- MacArthur C., Bick D.E., Keighley M.R. "Faecal incontinence after childbirth". British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1997; 104: 46-50.
- Maher C., Baessler K., Glazener C.M., Adams E.J., Hagen S., et al. "Surgical management of pelvic organ prolapse in women". The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; 18(4).
- Maria G., Cadeddu F., Brandara F., Marniga G., Brisinda G. "Experience with type A botulinum toxin for treatment of outlet-type constipation". Am J Gastroenterol 2006; 101(11): 2570-2575.
- Molina M.E. "Principales métodos de estudio en pacientes con incontinencia fecal". Gastroenterol latinoam 2009; 20(2): 125-128.
- Mugie S.M., Benninga M.A., Di Lorenzo C. "Epidemiology of constipation in children and adults: A systematic review". Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011; 25(1): 3-18.
- Norton C., Burch J., Kamm M.A. "Patients' views of a colostomy for fecal incontinence". Dis Colon Rectum 2005; 48(5): 1062-1069.
- Poirier M., Abcarian H. "Fecal incontinence". In: Cameron JL ed. Current Surgical Therapy. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2008: 285-291.
- Rome fundation. "Guidelines--Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders". J Gastrointest Liver Dis 2006; 15(3): 307-312.
- Salcedo L., Penn M., Damaser M., Balog B., Zutshi M. "Functional outcome after anal sphincter injury and treatment with mesenchymal stem cells". Stem Cells Transl Med 2014; 3(6): 760-767.
- Sultan A.H., Kamm M.A., Hudson C.N., Thomas J.M., Bartman C.I. "Anal-sphincter disruption during vaginal delivery". N Engl J Med 1993; 329(26): 1905-1911.
- Videlock E.J., Lembo A., Cremonini F. "Diagnostic testing for dyssynergic defecation in chronic constipation: meta-analysis". Neurogastroenterology and motility. 2013; 25(6): 509-520.

- Vonthein R., Heimerl T., Schwandner T., Ziegler A. “Electrical Stimulation and Biofeedback for the Treatment of Fecal Incontinence: a Systematic Review.” International Journal of Colorectal Disease 2013; 28(11): 1567–1577.
- Whitehead W.E., Rao S.S., Lowry A., Nagle D., Varma M., et al. “Treatment of Fecal Incontinence: State of the Science Summary for the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop”. Am J Gastroenterol 2015; 110(1): 138-146.
- Wong W.D., Congliosi S.M., Spencer M.P., Corman M.L., Tan P., et al. “The safety and efficacy of the artificial bowel sphincter for fecal incontinence: results from a multicenter cohort study”. Dis Colon Rectum 2002; 45(9):1139-1153.
- Woodward S., Norton C., Chiarelli P. “Biofeedback for treatment of chronic idiopathic constipation in adults”. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; 3.
- Zárate A, López- Köstner F, Vergara F, Badilla N., Viviani P. “Prevalencia de la incontinencia fecal en centros de salud y casas de reposo”. Rev Méd Chile 2008;136(7): 867-872.
- Zutshi M., Tracey T.H., Bast J., Halverson A., Na J. “Ten-year outcome after anal sphincter repair for fecal incontinence”. Dis Colon Rectum 2009; 52(6): 1089–1094.

## Capítulo 40

# REHABILITACIÓN DE PISO PÉLVICO

ORIANA MOLINA A. Y CARLA FUENTES

Se estima que un tercio de las mujeres adultas presenta una o más de las tres afecciones del piso pélvico más comunes: incontinencia de orina, incontinencia fecal y prolapso. Por este motivo se ha hecho necesario buscar tratamientos que lleven a nuestra pacientes a tener un mejor bienestar, tanto físico como psicológico, con el fin de mantener una mejor calidad de vida. Una de estas alternativas es la terapia kinésica del piso pélvico, la que se ha constituido en una especialidad dentro de la kinesiología, por el alto impacto y creciente demanda de estas patologías.

La historia nos muestra que la reeducación pélvico-perineal se remite a la década de 1950, con el aporte del Dr. Arnoldo Kegel, quien vio la necesidad de mejorar la musculatura del piso pélvico para obtener buenos resultados de sus cirugías urológicas para la incontinencia de orina. Kegel diseña en aquellos tiempos un perinómetro con electrodo intracavitario de presión, el que podríamos asemeja a lo que hoy es un *biofeedback* (BFK).

En la actualidad el principal objetivo en la rehabilitación del piso pélvico es mejorar la calidad de vida, previniendo y tratando las disfunciones toraco-abdomino-pelvianas. Para ello es de suma importancia realizar un diagnóstico kinésico apoyado en la información médica, exámenes de laboratorio y evaluación kinésica rigurosa, incluyendo los test de evaluación para

cada una de estas patologías y determinar la magnitud de ellos.

No se debe olvidar que estas patologías son multifactoriales, los síntomas están relacionados y no son específicos. Son numerosos los procesos patológicos, osteomusculares, neurológicos, inflamatorios e infecciosos que comienzan con trastornos del piso pélvico como primera manifestación clínica. Por esto la evaluación y el diagnóstico kinésico son de suma importancia para identificar y planificar la terapia más adecuada, sin dar falsas expectativas.

## TÉCNICAS KINÉSICAS EN RPP

Las técnicas kinésicas en rehabilitación del piso pélvico se basan en ejercicios terapéuticos dirigidos a:

- Reconocer y contraer correctamente la musculatura perineal, anorrectal o toda aquella que se encuentra afectada
- Fortalecer activamente la musculatura, consiguiendo fuerza y resistencia
- Asegurar la integración a las actividades de la vida diaria (AVD) con un manejo efectivo ante los esfuerzos, sin uso de musculatura accesoria

Por intermedio de medios pasivos, activos e instrumentales

## Técnicas manuales

Masoterapia miofacial y liberación, como guía propioceptiva de la musculatura del piso pélvico, para objetivar las alteraciones, como hipertónias musculares y puntos de gatillo, encontradas comúnmente en síndrome de obturador y piriforme, los que provocan dolores referidos al periné, además de disfunciones, en especial en el estreñimiento y la micción.

Para tratar las cicatrices dolorosas y desensibilización como en la disparesunia y vulvodinia.

## Técnicas instrumentales

**Electroestimulación.** Los equipos hoy permiten una amplia variedad de parámetros de estimulación modificables: tipo de corriente, morfología de la onda, frecuencia, intensidad o localización de los electrodos. Con este método terapéutico, dirigido a estimular las fibras musculares y nerviosas, podemos tener tres efectos:

Efecto directo sobre la fibra muscular. Reclutando unidades motoras hipotónicas o inhibidas y tonificarlas.

Efecto indirecto sobre el músculo. Se lleva a cabo por intermedio del arco reflejo a través del nervio pudendo o tibial posterior, donde según el tipo y frecuencia del estímulo podemos favorecer:

- El efecto antiálgico: usado como electroanalgesia, utilizando corriente tipo TENS o interferenciales.
- La modulación de la respuesta: a través de estimular los centros superiores. La llamada neuromodulación se puede realizar vía nervio pudendo con electrodo intracavitario o bien desde el nervio tibial posterior con técnica percutánea o transcutánea. Los efectos son muy positivos según estudios en problemas urológicos, en particular en inhibición vesical, coloproctológicos y dolor pélvico.

Efecto sobre centros frontales cognitivos. Permiten tomar conciencia del movimiento y la integración a nivel central del esquema corporal,

correspondiendo al *biofeedback* instrumental. Técnica en que se utilizan equipos electrónicos que nos permiten por intermedio de una señal visual o auditiva, evidenciar un fenómeno fisiológico, dándonos la posibilidad de aprender o bien modificar aquellos eventos erróneos involuntarios. Además, al tratante le permite realizar evaluación manométrica bastante confiable de los músculos: su tono, resistencia, fuerza, fatiga y relajación.

**Técnica de balón.** Se utiliza especialmente en la reeducación coloproctológica para trabajar la sensibilidad y acomodación rectal.

El paciente, al insuflar con aire o líquido un balón ubicado en la ampolla rectal, debe:

- Reconocer la distensión rectal y mejorar la capacidad de control del deseo defecatorio
- Entrenarse con una correcta técnica evacuatoria y pujo
- Conseguir un perfecto sincronismo recto esfintereano

**Técnica de conos.** Se utilizan dispositivos en forma de conos intravaginales, de igual tamaño y distintos pesos, que deberán permanecer en la vagina por algunos minutos al día, de pie o caminando, el que por su peso, tenderá a descender, sensación que conlleva a realizar una contracción de los músculos pélvicos para retenerlo.

La tonificación gradual nos permitirá el uso de conos de mayor peso, lo que fortalecerá de modo eficaz la musculatura del piso pélvico entre la tercera y cuarta semana. La mejoría óptima del tratamiento completo se podrá percibir a los 2-3 meses.

## PATOLOGÍAS CON OPCIÓN DE TRATAMIENTO KINÉSICO

La reeducación del piso pélvico abarca cuatro campos: urológico, coloproctológico, fisiosexual y ginecoobstétrico.

El tratamiento es personalizado y dependerá de lo siguiente: la magnitud del problema, diagnóstico

kinésico, estado cognitivo, personalidad y expectativas del paciente.

## Área urológica

**Incontinencia de orina.** Desde el punto de vista médico se define como la pérdida involuntaria de orina a través de una uretra anatómicamente sana, como resultado de un trastorno de disfunción del equilibrio vesicoesfinteriano. Se excluye la cantidad, frecuencia y daño social que produce, por lo cual nos parece preferible la definición que propone la International Continence Society: condición en que la pérdida involuntaria de orina constituye un problema social o de higiene, y puede ser demostrado objetivamente.

- **Incontinencia de esfuerzo:** mecanismo en que se presenta hipertensión abdominal en ausencia de la contracción del músculo detrusor, nunca fuera del esfuerzo ni en reposo. Son fugas de chorro potente, a menudo poco abundante y rigurosamente sincronizados con el esfuerzo. No está asociada a deseo miccional ni sensación previa de escape.
- **Incontinencia de urgencia o vejiga inestable:** se caracteriza por el deseo súbito e imperioso de orinar. Se tiene la conciencia previa del deseo, pero sin poder evitarlo, asociado a contracciones no inhibidas reflejas del músculo detrusor, por defectos neurológicos o inestabilidad vesical. La fuga es en chorro irreprimible a pesar del esfuerzo de retención voluntaria, pudiendo producirse en reposo y en ausencia de todo tipo de esfuerzo.
- **Incontinencia mixta:** corresponde a la asociación de incontinencia de orina de esfuerzo con la de urgencia. Las fuerzas de expulsión rebasan la fuerza de retención. Clínicamente predomina el cuadro de urgencia que resulta ser en todo momento lo más molesto.
- **Incontinencia por rebalse:** se manifiesta en forma de pérdidagota a gota o en pequeños chorritos breves y sin fuerza. Se presenta una distención de la vejiga asociada a una

presión intravesical, que excede a la presión máxima de la uretra, con o sin actividad del detrusor.

- **Incontinencia neurogénica:** corresponde a toda alteración de la dinámica miccional cuyo origen está en las lesiones del sistema nervioso, sea este cerebral, medular, de los nervios periféricos o mixtos. Lesiones del sistema nervioso central se manifiestan como incontinencia de orina de urgencia, con fuertes deseos miccionales, en tanto lesiones a nivel del sistema nervioso periférico producen una descoordinación entre la vejiga y la uretra, y en una lesión baja o sacra tanto la vejiga como uretra quedan desconectadas del sistema nervioso.
- **Enuresis:** micción involuntaria que se presenta mayormente nocturna o diurna, posterior a una edad en que ya hay una organización neuropsíquica de la continencia de los esfínteres. Se ha descrito que la mayor incidencia es en familias de escasos recursos, bajo nivel socioeconómico, niños institucionalizados y familias numerosas.

Tratamiento de la incontinencia de orina. Cuando la incontinencia es de esfuerzo con grado leve a moderado, ejercitarse en términos kinésicos la musculatura del piso pélvico, hacer una esfinterotomía endoscópica (EE) y realizar biofeedback en conjunto con medidas conductuales, los resultados son significativos y los estudios demuestran que un porcentaje importante mejoraría.

En la incontinencia de urgencia, las medidas higiénicas y dietéticas, calendario miccional, técnicas de bloqueo perineal y automatización de estas en conjunto con la NMTP y manejo conductual de la rehabilitación del piso pélvico, son muy significativos.

En el caso de la enuresis, el apoyo psicológico es de suma importancia, además de terapias conductuales, esfinterotomía endoscópica, biofeedback (con electrodos externos, en especial en el niño), entrenamiento vesical y ejercicios de fortalecimiento perineal.

**Prolapsos.** Se describe como el descenso parcial o total de los órganos genitales internos de la mujer a través de la vagina. Reciben diferentes nombres dependiendo del órgano que se prolapsa, así tenemos uretrocele, sistocele, rectocele, colpocele e histerocele.

Tratamiento. La rehabilitación del piso pélvico es realmente efectiva en aquellos prolapsos leves a moderados con uso de gimnasia abdominal hipopresiva (GAH), esfinterotomía endoscópica, ejercicios de fortalecimiento de la musculatura perineal, técnica de bloqueos perineales ante el esfuerzo y automatización de las mismas, ejercicios abdominales resguardando el descenso del periné, *biofeedback*, uso de técnica de conos y medidas higiénicas y dietéticas. Se logra así disminuir los síntomas y en algunos casos el estadio del prolapso.

### Área coloproctológica

**Incontinencia fecal.** Se define como la pérdida involuntaria de contenido rectal, sea este sólido, líquido o gaseoso. La prevalencia de este problema es desconocida, ya que por vergüenza hay una negación y quien lo padece no consulta, y por lo general es la familia la que lo hace.

Las causas de este problema son variables y el paciente deberá ser muy bien estudiado para tener una buena elección de la técnica kinésica a utilizar.

La práctica nos demuestra que con las técnicas de rehabilitación se logra tener un incremento en las fuerzas de contracción voluntaria máxima y mejorar el umbral de percepción rectal (sensibilidad y acomodación).

Hay trabajos que hablan de una curación de 50% y mejoría de 75%, manteniéndolas en el tiempo y sin presentar efectos secundarios.

Tratamiento. Este se hace con esfinterotomía endoscópica, *biofeedback*, ejercicios terapéuticos perineales de contrarresistencia, técnicas propioceptivas, técnicas conductuales y medidas higiénicas y dietéticas.

- **Encopresis:** se define como incontinencia fecal precedida por estreñimiento distal importante, muy común en los niños, los que comúnmente por entretención inhiben las ganas de defecar y ensucian con frecuencia su ropa interior.

El enfrentamiento terapéutico se realiza con medidas higiénicas y dietéticas, calendario defecatorio y *biofeedback*. En algunos de estos casos el apoyo psicológico es relevante.

- **Estreñimiento:** es un problema de alta incidencia, en especial en la mujer, lo que impacta enormemente en la calidad de vida de quien la padece.

Hay bastante discrepancia en su definición, pero es importante tener presente que para el paciente es cuando presenta dificultad para evacuar, gran esfuerzo y deposiciones duras, sin darle importancia al número de veces semanales que defeca.

Es de fundamental importancia tener una completa historia clínica y un exhaustivo examen físico, para lograr un diagnóstico específico, y aportar con la rehabilitación precisa, en particular cuando estamos en presencia de una inercia y contracción paradojal del puborrectal, en donde los trabajos mantenidos en el tiempo muestran resultados óptimos no despreciables.

Tratamiento de la constipación. El tratamiento de la constipación se efectúa con técnicas conductuales, *biofeedback*, ejercicios terapéuticos abdominopelvianos, desbloqueo diafragmático, masaje colónico, medidas higiénicas y dietéticas y técnicas de balón.

### Área de fisiosexología

En esta área las disfunciones sexuales es el trastorno más reportado por mujeres con patologías SP, encontrándose entre ellas: anorgasmia, disparesuria, sequedad vaginal, alteraciones anatómicas, vaginismo.

Para tratar estas alteraciones y obtener un diagnóstico debe ser abordado en conjunto

con otros profesionales (médico y psicológico), permitiendo así seleccionar la terapia adecuada y conseguir resultados óptimos.

La elección de las técnicas fisioterapéuticas depende de la disfunción presente en donde se puede usar masoterapia, técnicas de relajación, electroanalgesia (TENS), técnicas conductuales, *biofeedback* y ejercicios perineales.

La literatura especializada muestra que el mayor aporte es en pacientes con vulvodinia, vaginismo y disparesunia.

**Agenesia vaginal, conocida como síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster Hauser.** Es una malformación congénita del aparato genital femenino, en donde el desarrollo embrionario es anormal y no permite la existencia del sistema reproductivo femenino. Se diagnostica generalmente a raíz de una amenorrea primaria y conlleva un fuerte impacto emocional y psicológico para la paciente y su entorno. Su máxima expresión de amenaza es su futuro reproductivo y el impedimento de tener una vida sexual normal.

**Tratamiento.** Posterior a un acabado estudio se podrá decidir por una vaginoplastía, con todo lo que aquello significa o bien reconstituir por medios de dilatadores, en donde la intervención kinésica es fundamental a través de educar y enseñar técnicas de dilatación, aplicando presión a diario por 20 minutos en donde debería estar la vagina. El apoyo psicológico es indispensable para la paciente y su familia. Los resultados son buenos en la mayoría de los casos, consiguiendo una vagina de 8 a 10 cm, con coito y orgasmo satisfactorio.

## Área genicoobstétrica

**Intervención kinésica en el embarazo y postparto.** Desde el momento de la concepción, el embarazo altera profundamente la fisiología de la mujer. Todo sistema corporal cambia durante la gestación para cubrir las distintas necesidades, tales como el crecimiento y desarrollo del feto, las exigencias metabólicas del embarazo y el

funcionamiento fisiológico normal. Estos cambios pueden incluso llegar a alterar el bienestar de la gestante. Según Guzmán, se estima que un alto porcentaje de mujeres embarazadas experimenta dolor muscular y al menos 25% de ellas tiene síntomas en gran medida incapacitantes.

El conocimiento de estos cambios físicos y biomecánicos que tiene lugar durante el embarazo es materia esencial para el desarrollo de las estrategias fisioterapéuticas. Dentro de estas medidas tenemos la reeducación, el ejercicio, la movilización y los masajes, cuya finalidad es prevenir y tratar las complicaciones musculoesqueléticas del embarazo y postparto.

Se debe considerar que cada embarazada se adapta de forma distinta a los cambios fisiológicos de la gestación, por lo tanto la realización de un programa personalizado e individualizado es lo esencial. A la vez, se debe tratar a la embarazada desarrraigándola de ese temor que la mayoría padece a que la actividad física interfiere de manera negativa en el embarazo.

Según lo descrito por Mata, la práctica sistemática de actividad física durante el embarazo disminuye el riesgo de padecer complicaciones asociadas. Así también diversos estudios no han reportado complicaciones para la madre ni para el feto asociado al ejercicio físico adecuado.

Entre los beneficios vinculados a la intervención kinésica durante el embarazo, se encuentran:

- Evitar y tratar el dolor lumbopélvico
- Aumentar la capacidad metabólica y cardiopulmonar
- Favorecer el trabajo de parto
- Mantener la condición física de la gestante
- Controlar la ganancia de peso de la gestante
- Tener mayor tolerancia a la ansiedad y la depresión
- Mejorar el concepto de imagen corporal

## KINESITERAPIA PRENATAL

Durante el embarazo se encuentran varios cambios musculoesqueléticos, entre los cuales se pueden mencionar: aumento del tamaño mamario,

incremento de la cifosis dorsal y distención de la pared abdominal. Además, el aumento de peso de la mujer embarazada provoca un desplazamiento del centro de gravedad hacia anterosuperior y esto a su vez genera incremento de lordosis lumbar, anteversión pélvica, horizontalización sacra e incremento de la base de apoyo.

Sumado a lo anterior, el sistema endocrino genera cambios en los tejidos blandos y el músculo liso. Es así como distintos niveles de relaxina, estrógeno y progesterona provocan retención de líquidos, crecimiento del tejido uterino y mamario, mayor extensibilidad y flexibilidad de ligamentos, junto a una reducción del tono del músculo liso.

Por lo tanto, no es raro que la mayoría de las gestantes padeczan alteraciones musculoesqueléticas, provocando dolores, centrados principalmente en columna y extremidades. Estos aparecen con mayor frecuencia en el segundo y tercer trimestre de gestación.

Por ello es que la intervención kinésica durante el embarazo se torna necesaria para educar y ayudar a sobrellevar los cambios físicos que sufre la mujer, prevenir complicaciones, tratar las disfunciones que se generan y prepararla para el parto.

Dentro de los objetivos kinésicos durante el embarazo, se postulan:

- Evitar posturas.
- Prevenir el desalineamiento corporal y evitar el dolor generado por posturas alteradas.
- Fortalecer la musculatura lumboabdominopélvica, en especial músculos abdominales y de piso pélvico
- Aumentar la flexibilidad de las articulaciones lumbosacras y pélvianas
- Prevenir complicaciones vasculares: calambres, edema y várices

## MANEJO DE LAS ALTERACIONES EN EMBARAZO

### Pared abdominal

Durante el embarazo, la pared abdominal se distiende al máximo y con ello hace vulnerable

la integridad de la línea alba, producto de los cambios hormonales, la expansión del útero y posterior estiramiento de los músculos abdominales. Inmediatamente después del parto, esta faja abdominal pierde toda tensión.

Entre las complicaciones que podemos encontrar durante el embarazo, está la diástasis del recto abdominal, que es el ensanchamiento excesivo o separación entre los dos vientres de este músculo. Esta complicación puede ocurrir en cualquier parte a lo largo de la línea alba y en ocasiones se ha encontrado que abarca toda la longitud del ángulo xifoesternal al hueso púbico. Lamentablemente esta alteración a menudo pasa inadvertida para las embarazadas, así como por los profesionales de la salud, y por lo tanto no es abordada.

Las mujeres embarazadas con diástasis del recto abdominal deben fortalecer la musculatura profunda del abdomen y del piso pélvico, ya que estos son fundamentales en la estabilización de la zona abdominopélvica. Sin este entrenamiento previo, la actividad del músculo recto abdominal puede generar un aumento no controlado de la presión intraabdominal, lo que podría generar una lesión de los discos intervertebrales y de estructuras musculoaponeuróticas del piso pélvico.

En síntesis, los objetivos del fortalecimiento de la pared abdominal durante el embarazo son: mejorar el equilibrio, la postura y estabilizar el tronco, sostener el útero durante su crecimiento, y mantener la función para una recuperación más rápida después del parto. La mayoría de las embarazadas puede practicar estos ejercicios en decúbito supino, con cambios frecuentes de posición. Por ejemplo, la posición a gatas es excelente para practicar las contracciones concéntricas y excéntricas del músculo transverso. Además, la activación de este músculo es fundamental para la contención abdominal y para un correcto pujo durante el parto.

Numerosos estudios avalan el desarrollo de un programa de ejercicios durante el embarazo para prevenir o disminuir la diástasis abdominal. Es así como Chiarello estudió a un grupo de

mujeres embarazadas sometidas a un programa de ejercicios, enfocados en el fortalecimiento de la musculatura profunda del abdomen y ejercicios del piso pélvico, en conjunto con el fortalecimiento de la musculatura de las extremidades superiores e inferiores, versus un grupo control sin intervención. Los resultados de este estudio indican que 90% de las mujeres que no fueron sometidas al programa de ejercicios desarrollaron diástasis, mientras que solo 12,5% de las embarazadas que se sometieron a este programa sí desarrollaron la alteración. Por lo tanto, es importante efectuar un programa de ejercicios durante el embarazo para prevenir o disminuir la diástasis abdominal.

### Piso pélvico

Debido al cambio de los tejidos blandos y la inestabilidad lumbopélvica que se produce durante el embarazo, se genera un aumento de carga sobre el suelo de la pelvis, lo que provoca modificaciones en el tono y la fuerza de los músculos del piso pélvico.

La incontinencia de orina de esfuerzo es un síntoma observado con frecuencia durante el período de embarazo, debido principalmente a la disminución de fuerza de los músculos de esta zona. Durante el tercer trimestre de gestación es cuando más se evidencia dicha disfunción, pero por lo general presenta una resolución espontánea después del parto. A pesar de ello entre 20% y 60% de las mujeres embarazadas pueden persistir con incontinencia en el postparto.

El parto vaginal o un trabajo de parto largo o improductivo aumentan las posibilidades de padecer incontinencia de orina de esfuerzo e incontinencia fecal. A su vez, la práctica de la episiotomía aumenta el riesgo potencial de traumatismo directo y roturas en los músculos. También las lesiones por estiramiento de los nervios obturador o pudendo pueden presentarse durante el parto. Baytura indica que el parto vaginal y en particular el instrumentalizado, afecta negativamente los órganos y músculos pélvicos, y la función sexual en las mujeres.

Las mujeres que realizan ejercicio del piso pélvico durante la gestación tienen menores tasas de incontinencia urinaria al final del embarazo y durante el postparto. Ciertamente la eficacia de los ejercicios del piso pélvico requiere de una técnica aprendida de modo correcto y supervisado por un kinesiólogo.

Diversos estudios han demostrado que un entrenamiento de los músculos del piso pélvico personalizado y supervisado a partir de la 18 semana gestacional, con una frecuencia de dos veces por semana durante 12 semanas consecutivas, evita o disminuye la incontinencia urinaria durante el embarazo y después del parto.

Durante el período del embarazo se puede intervenir a través de estrategias de prevención para evitar lesiones durante el parto, entre las cuales podemos mencionar:

- Corrección postural: el equilibrio de la estabilidad lumbopélvica durante el embarazo a través de técnicas posturales, estiramientos y flexibilización articular, así como también los ejercicios de tonificación de los músculos abdominales profundos, de los músculos posteriores de tronco y del suelo pélvico.
- Evitar estreñimiento y corregir la mecánica defecatoria, evitando la maniobra de Valsalva.
- Masaje perineal: es una maniobra utilizada en primíparas y durante las últimas semanas del embarazo, para reducir la probabilidad de traumatismo perineal (principalmente episiotomías) y del dolor en la zona. La técnica del masaje perineal se realiza 5-10 minutos una vez al día a partir de la semana 34. Este masaje es por lo general bien aceptado por las mujeres embarazadas. Sin embargo, su eficacia es discutida. Pero practicado por un profesional calificado, no tiene inconvenientes.
- Uso de Epi-No: desarrollado con el objetivo del estiramiento gradual de la vagina y el perineo, con dilatación suave y volúmenes similares a la cabeza del feto. Este dispositivo

acorta significativamente la segunda fase del parto y disminuye la incidencia de episiotomías.

### Sistema lumbopélvico

A consecuencia de los cambios fisiológicos, anatómicos y mecánicos durante el embarazo, sumado a los factores intrínsecos y extrínsecos de cada mujer, es la zona lumbar y pélvica la que se ve más afectada durante este período.

El dolor lumbar y pélvico es la complicación más habitual durante el lapso de gestación. La aparición de este ocurre alrededor de la semana 18<sup>a</sup> del embarazo y la máxima intensidad se observaría entre la semana 24<sup>a</sup> a 36<sup>a</sup>. Su etiología es desconocida y su fisiopatología pobemente entendida. Entre las causas se encuentran: variación en la postura que adopta la gestante, aumento del contenido total de agua corporal, cambios en el sistema endocrino y alteraciones vasculares observadas a nivel de las venas epidurales.

Para evitar o disminuir el dolor lumbar durante el embarazo, los estudios indican que es necesario mantener una buena condición física, y por ende el apoyo kinésico debe comenzar de manera temprana, posterior a la semana 18. La importancia de adquirir buenos hábitos posturales, la realización de técnicas terapéuticas y ejercicios de relajación proporciona una mejor conservación de los músculos. El mantenimiento de la actividad física regular disminuye el dolor lumbar, e incluso lo previene antes y durante el embarazo. Por lo tanto, la actividad física tiene mínimos riesgos y múltiples beneficios para la mayoría de las mujeres.

Una de las principales medidas en el cuidado prenatal es la prevención a través de la educación y detección temprana de las alteraciones que provoquen problemas secundarios. Para lo anterior, los kinesiólogos cuentan con diversas herramientas dirigidas a evitar y tratar el dolor lumbopélvico durante el embarazo. Algunas técnicas utilizadas en el tratamiento de los tejidos lesionados son: masoterapia, estiramientos,

reeducación propioceptiva y técnicas miofasciales. Asimismo, respetar los principios de elongación de la columna y estabilización lumbopélvica en todas las actividades. Además, es posible hacer uso de medidas de soporte como cinturones pélvicos y almohadas especiales.

La literatura especializada indica que, para reducir el dolor en la región lumbopélvica durante el embarazo, es necesario realizar un programa de ejercicios específicos y supervisados, con una frecuencia de una vez a la semana o cada 15 días. Entre los ejercicios recomendados para este tipo de disfunción, encontramos: elongaciones de tronco, pelvis y extremidades inferiores, fortalecimiento del músculo transverso del abdomen y del piso pélvico, ejercicios de extremidades inferiores para favorecer el retorno venoso y trabajo de relajación con técnicas de respiración.

No se puede olvidar que es posible encontrar otro tipo de patologías que se generan durante el embarazo y donde es importante la intervención kinésica. Algunas de ellas pueden ser:

- Síndromes de compresiones nerviosas: plexo braquial, túnel del carpo, atrapamiento del nervio cutaneofemoral lateral, entre otros
- Disfunciones fémoro-rotuliana
- Calambres musculares
- Estreñimiento
- Problemas vasculares

### ACTIVIDAD FÍSICA DURANTE EL EMBARAZO

Durante el período de gestación se producen cambios en diferentes sistemas, entre los cuales podemos mencionar:

**Sistema cardiovascular.** Aumento del gasto cardíaco, por incremento del volumen sistólico y la frecuencia cardíaca. Mayor presión venosa en las extremidades y disminución de la resistencia vascular periférica. Los niveles de hemoglobina desciden de manera progresiva por el incremento del plasma, lo que genera una pseudoanemia.

**Sistema respiratorio.** Variación en las dimensiones pulmonares y de la caja torácica, en sus capacidades y en los mecanismos respiratorios. Elevación del diafragma. Aumento del consumo de oxígeno y ventilación minuto, se disminuye la capacidad residual funcional y por ende se reduce la reserva de oxígeno.

**Metabolismo.** Aumenta el metabolismo basal y consumo de oxígeno. Los carbohidratos se acumulan en el hígado, músculos y placenta, y aumenta la concentración de colesterol y de grasa en la sangre.

Los cambios hormonales favorecen la retención de agua y sales.

Lo anterior es importante tener en cuenta antes de prescribir una actividad física para la gestante, debido a la respuesta fisiológica que genera esta actividad en los distintos sistemas:

**Respuesta cardiovascular.** Con ejercicios submáximos aumenta el gasto cardíaco, por incremento del volumen sistólico. La frecuencia cardíaca basal de una mujer embarazada es mayor, pero al realizar ejercicio la frecuencia cardíaca máxima es menor, debido a una respuesta atenuada por el sistema simpático.

**Respuesta respiratoria.** Durante el ejercicio la ventilación aumenta, en relación con la carga de trabajo efectuada. El incremento en la ventilación minuto se debe principalmente al aumento del volumen corriente. Por lo tanto, a mayor intensidad del ejercicio o mayor peso corporal más dificultad para realizar el intercambio respiratorio.

**Respuesta metabólica.** El metabolismo materno capta la mayor parte del sustrato de la grasa, siempre que la intensidad del ejercicio no sea alta. Por otra parte, un ejercicio moderado asegura la distribución del flujo sanguíneo umbilical y el sustrato disponible para el feto durante este.

**Termorregulación.** Este es un punto importante, debido a los efectos teratogénicos que tiene el aumento de temperatura sobre el desarrollo fetal. Se postula que la mujer embarazada presenta un eficiente mecanismo de disipación de calor, que puede ser explicado por la expansión del volumen plasmático.

Es importante tener en cuenta los riesgos y beneficios que tiene realizar una actividad física durante el embarazo:

Entre los riesgos hipotéticos, encontramos los siguientes:

- Reducción del flujo sanguíneo útero-placentario
- Disponibilidad de glucosa fetal disminuida
- Hipertermia fetal
- Aumento de catecolaminas en sangre materna

Algunos beneficios del ejercicio son:

- Mejoras del orden fisiológico
- Mejoras de los resultados del embarazo
- Prevención de la diabetes gestacional
- Facilitación de la tarea de parto
- Prevención del dolor lumbar
- Beneficios psicológicos
- Mejor y más rápida recuperación postparto

Sin embargo, antes de iniciar algún tipo de actividad física la mujer embarazada, cualquiera sea su estado físico, debe conocer las contraindicaciones de carácter absoluto, que impiden la práctica física, y las contraindicaciones relativas, que exigen un exhaustivo control para iniciar algún programa (Tabla 40-1).

Por lo tanto, para que la mujer embarazada comience un programa de actividad física debe contar con un consentimiento médico que otorga tranquilidad tanto al kinesiólogo como a la gestante.

Además de lo anterior, existen algunos tipos de deportes que se encuentran desaconsejados durante el embarazo, como por ejemplo: alpinismo, atletismo, deportes de combate, esquí náutico,

**Tabla 40-1.** Contraindicaciones para la actividad física de la mujer embarazada

<b>Contraindicaciones absolutas:</b>	<b>Contraindicaciones relativas:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad miocárdica activa</li> <li>• Insuficiencia cardíaca</li> <li>• Enfermedad cardíaca reumática (clase II o superior)</li> <li>• Tromboflebitis</li> <li>• Embolismo pulmonar reciente</li> <li>• Enfermedad infecciosa aguda</li> <li>• Incompetencia cervical</li> <li>• Embarazo múltiple</li> <li>• Hemorragia genital</li> <li>• Rotura prematura de las membranas ovulares</li> <li>• Crecimiento intrauterino retardado</li> <li>• Macrosomía fetal</li> <li>• Isoinmunización grave</li> <li>• Enfermedad hipertensiva grave</li> <li>• Ausencia de control prenatal</li> <li>• Sospecha de sufrimiento fetal</li> <li>• Riesgo de parto prematuro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión arterial esencial</li> <li>• Arritmias cardíacas o palpitaciones</li> <li>• Historia de crecimiento intrauterino retardado</li> <li>• Historia de parto prematuro</li> <li>• Historia de abortos previos</li> <li>• Anemia u otro trastorno hematológico</li> <li>• Enfermedad tiroidea</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Bronquitis crónica</li> <li>• Presentación podálica en el último trimestre de gestación</li> <li>• Obesidad excesiva</li> <li>• Delgadez extrema</li> <li>• Limitaciones ortopédicas</li> <li>• Problemas de apoplejía</li> </ul>

equitación, fútbol, jockey, rugby, buceo y salto de trampolín.

Por otro lado, los deportes o actividades físicas más recomendados son: caminar, ejercicios terapéuticos, natación, cicloergómetro y pilates.

En relación a la frecuencia, intensidad y duración que debe tener el ejercicio para la mujer embarazada, se recomienda una frecuencia de 3 veces por semana en promedio, pudiendo ser como límite máximo 5 y no menos de 2 veces por semana. La intensidad debe ser moderada, controlando la frecuencia cardíaca, la cual no debe superar los 140 latidos por minuto. Pero debido a los cambios fisiológicos que se producen durante el embarazo, este parámetro debe ser acompañado por el índice de esfuerzo percibido o Borg, el cual debe encontrarse entre 12-14 de la escala, y por el talk test, lo que permite valorar la actividad física moderada cuando se puede hablar mientras se realiza. Finalmente, la duración depende del tipo de actividad que se realice y la intensidad, pero por lo normal debe durar entre 35 y 40 minutos, incluyendo la entrada en calor,

la vuelta a la calma y la actividad física central no debe sobrepasar los 20-25 min.

## KINESITERAPIA EN EL POSTPARTO

Inmediatamente posterior al parto comienza el período que se conoce como puerperio. No hay consenso entre los profesionales de salud en cuanto a la duración del postparto y los cambios que implica este lapso para la madre y el bebé. Por lo tanto, una buena definición es: todo el período que la madre necesita para recuperar la condición endocrina, nutricional y estructural que tenía antes del embarazo, y toda la etapa de transición en que el niño es necesariamente dependiente de la madre. Este período es variable y puede durar algunos meses y aún más de un año si la lactancia es prolongada.

La mujer debe acostumbrarse a los múltiples cambios corporales que aparecen con rapidez en el puerperio, y abordar los síntomas que se generan a raíz del tipo de parto y las condiciones en que este se presentó.

Es por lo anterior que la intervención kinésica, durante el postparto, tiene como objetivo determinar los daños musculoesqueléticos ocurridos durante el embarazo y el proceso del parto, buscando prevenir o tratar las disfunciones asociadas al puerperio.

Los primeros cambios fisiológicos van enfocados hacia la lactancia, por lo tanto aumenta la producción de prolactina y ocitocina, hormonas que estimulan la producción de leche y la involución uterina. Las mamas evidencian un aumento de tamaño, peso y turgencia. Además, se producen también cambios en la anatomía del aparato genital y en la fisiología de la mujer, buscando recuperar de modo paulatino la condición que tenía antes del embarazo.

La zona lumboabdominopélvica, que es la que ha sido sometida a una mayor presión, tensión y estiramiento durante el embarazo, también sufre cambios durante el puerperio:

- **Pared abdominal:** se encuentra distendida, con falta de tono. Puede ser evidente la separación del recto abdominal, incluso aunque no haya estado presente una diástasis durante el embarazo. Esto no siempre se resuelve de manera espontánea.
- **Sistema lumbopélvico:** la pérdida de estabilidad y la laxitud ligamentosa, puede generar dolor en esta zona o perpetuar un dolor ya existente durante el embarazo. La distención de la pared abdominal favorece la postura hiperlordótica.
- **Piso pélvico:** esta zona se encuentra distendida e hipotónica, y además puede presentar episiotomía o desgarro. Es frecuente la aparición de hemorroides e incontinencia urinaria en los primeros días posterior al parto.

Para valorar el daño muscular en el puerperio, es importante tener en cuenta el embarazo y parto, el tipo de parto, si requirió instrumentalización, presencia de episiotomía o desgarro, posición del parto, duración y tipo de maniobra de la expulsión, peso y perímetro craneal del recién nacido.

Se recomienda una activación temprana de la musculatura abdominal y pélvica para restablecer el tono muscular. Respetando siempre el período de recuperación de dichos músculos, en el caso que fueran sometidos a parto vaginal o cesárea. Se puede iniciar a las 24 horas postparto, con contracciones suaves y mantenidas, sin que occasionen dolor. Posterior a esto los ejercicios deben graduarse y basarse en el nivel de comodidad de la mujer, y es posible seguir pautas similares a las ejercitadas durante el embarazo tanto para abdominales como para piso pélvico. La utilización de balones terapéuticos y bandas elásticas son de gran ayuda en este tipo de ejercicios.

En relación al cuidado del piso pélvico, se debe evitar el aumento de presión intraabdominal, ya que es en este momento en donde los músculos se encuentran más débiles y más propensos a sufrir prolapsos o incontinencias. Se recomienda corregir la postura, realizar una contracción del piso pélvico y coordinar la respiración, antes de efectuar cualquier esfuerzo, como por ejemplo tomar al bebé en brazos o toser. También se debe corregir la maniobra de defecación mediante una postura adecuada y la ejecución del pujo correcto.

En el caso de que se realizara una episiotomía o parto instrumentalizado, en donde es necesario intervenir la cicatriz, el kinesiólogo debe ser capaz de disminuir el dolor, mejorar la flexibilidad y sensibilidad de la zona, a través de herramientas como masajes vaginales, electroanalgesia, ultrasonido y ejercicios terapéuticos.

A nivel abdominal, y en el caso de una cesárea, se recomiendan los ejercicios de respiración diafragmática con el objetivo de evitar complicaciones respiratorias asociadas a la cirugía, y como activación inicial del transverso del abdomen. Además, en el caso que sea necesario se puede utilizar, en el postoperatorio inmediato una faja abdominal, para ayudar en el proceso de contención abdominal, claro que esta se recomienda por un período breve, no más de un mes, y con posterioridad es posible continuar con el uso de cinturones de estabilización pélvica.

Una vez retiradas las suturas puede ser necesario movilizar la cicatriz de la cesárea y ayudar con compresión para evitar los queloideos.

Las rutinas de ejercicios globales podrá reanudarse posterior al primer control médico, de forma gradual y con el objetivo de restablecer la función muscular normal. Se enfatizará en la contención abdominopélvica, en la flexibilidad lumbar y en los cuidados de la postura.

La postura de las puérperas está condicionada por el dolor perineal, lumbopélvico y cervical, lo que ocasiona compensaciones musculares y asimetrías posturales. Por lo tanto, observar, corregir y educar a la mujer en relación a su postura, cuando está sentada, amamantando, vistiendo a su bebé, de pie o cargando peso, es fundamental. El uso de cojines y almohadas especiales para embarazo y postparto facilitan la corrección de la postura, la adecuada carga de peso y activación muscular.

Durante el transcurso de la terapia, y ya en un período más avanzado del postparto, si se encuentra incontinencia urinaria, anal, dispareunia, prolapsos, dolor en la cicatriz o alteraciones neurológicas, es fundamental que el kinesiólogo las detecte y trate de forma temprana y específica, ya que con probabilidad no presentaron una resolución espontánea y requerirán un tratamiento orientado a prevenir su agravamiento y favorecer su regresión. Para esto el kinesiólogo puede hacer uso de las medidas descritas en forma previa.

Algunas recomendaciones para el cuidado corporal de la mujer en las actividades de la vida diaria:

- Al amamantar, cuidar la postura, procurando que la columna esté bien apoyada. Considerar la posibilidad de usar una almohada de amamantar especialmente diseñada para adoptar una posición cómoda.
- Al cargar y transportar al bebé, distribuir la carga de manera adecuada, de tal forma de no sobrecargar zonas como muñecas y columna.
- Durante el cambio de pañal, ropa o baño del bebé, evitar permanecer en flexión de columna por un largo período.

- Evitar la constipación, pujo excesivo durante la defecación y maniobra de Valsalva.
- Utilizar calzado cómodo.

## ACTIVIDAD FÍSICA DURANTE EL POSTPARTO

Los distintos sistemas deben volver a la condición previa al embarazo, es por ende que la función cardiopulmonar, respiratoria y metabólica trabaja para retornar a las condiciones basales.

Durante el postparto la mujer debe preocuparse de tener una dieta adecuada y realizar actividad física de forma regular, con el objetivo de ayudar a la pronta vuelta a la normalidad física.

Dependiendo del parto que la mujer haya presentado varía el tiempo en que puede volver a la actividad física: en el caso de parto vaginal, posterior al primer control médico, 6 semanas, y la cesárea, a las 8 semanas. Esto dependerá del nivel de malestar que presente y de su evolución en el puerperio, por lo que se hace necesario que sea supervisado por un profesional calificado en el área.

Se recomienda un entrenamiento progresivo y una frecuencia de 3 veces por semana en promedio, pudiendo ser como límite máximo 5 y no menos de 2 veces por semana. La intensidad debe ser moderada, controlando la frecuencia cardíaca e índice de esfuerzo percibido o Borg. Finalmente, la duración dependerá del tipo de actividad que se realice y la intensidad, pero por lo normal debe durar entre 35 y 40 minutos. Entre las actividades recomendadas se hallan elíptica, cicloergómetro, natación y caminatas.

Algunos de los beneficios que presenta la actividad física en el postparto son los siguientes:

- Disminuye los índices de depresión postparto
- Reduce los niveles de estrés postparto
- Mejora la condición física y percepción corporal
- Contribuye en la disminución de peso postparto
- Eleva el tono y fuerza muscular

## Lecturas recomendadas

- Badia X, Castro D, Conejero J. validez del cuestionario king´s Health questionnaire para la evaluación de la calidad de vida de los pacientes con incontinencia urinaria. *Med clin (barc)*. 2000;114: 647-652.
- Bo K. vaginal weight cones. Theoretical framework. Effect on pelvic floor muscle strength and female stress incontinence. *Acta Obstet Gynecol Seand*. 1995;74(2):87-92.
- Bo K., Berghmans B., Morkved S., Van Kampen M. evidence-based Physiccal therapy for the pelvic floor. 1º edición Ed. Churchill Livingston Elsevier 2007.
- Braekkem IH, Majida M, Engh ME, Bo K. can pelvic floor muscle training reverse pelvic organ prolapse and reduce de symptoms? An asesor-blinded, ramdomized, controlled trial. *Am J Obstet gynecol* 2010;203(2):170e 1-7.
- Capona R, Lopez F, Kronberg U et al. Neuromodulación central y periférica: presentación de 2 casos y revisión de la literatura. *Gastroenterol latinoam* 2010;21(3):350-356.
- Dominique Grossé, Jean Sengler. Reeducación del periné: fisioterapia en las incontinencias urinarias. España: Elsevier, 2001.p 59.
- Eggen MH, Stuge B, Mowinkel P, Jensen KS, Hagen KB. Can supervised group exercises including ergonomic advice reduce the prevalence and severity of low back pain and pelvic girdle pain inpregnancy? A randomized controlled trial. *Physical Therapy*. 92(6): 781-790. 2012.
- Guzmán Carrasco P, Díaz López AM, Gómez López D, Guzmán Carrasco R, Guzmán Carrasco Á. Actuación del fisioterapeuta en el tratamiento integral de la embarazada. *Nure Investigación* (63): 1-8, Abril 2013.
- Herderschee R., Hay-Smith EJ, Herbison GP, Roovers JP, Heineman MJ. feedback or biofeedback to augment pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 jul6;(7):CD009252.
- Imamura M., Abrams P, Bain C, et al Systematic review and economic modeling with stress urinary incontinence. *Health Technol Assess*. 2010 aug;14(40):1-188.
- Karantanni E., Allen W., Stevermuer T.L., Simons A, O'Sullivan R, Moore K. the repeatability of the 24-hour pad test. *Int Urogynecol J* 2005; 16: 63-68.
- Kovoor E, Datta S, Patel A, Pelvic floor muscle training in combination with another therapy compared with the other therapy alone for urinary incontinence in women, *Cochrane Database of Systemativ reviews* 2010 CD007172.
- Leonid Kalichman. Perineal Massage to Prevent Perineal Trauma in Childbirth. *IMAJ*. 10: 531-533. 2008.
- Mariquez V., Sandoval C., Lecannelier J. Et al Neuromodulacion en patologías de piso pelvic. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010; 75(1):58-63.
- Martinez Bustelo S; Ferri Morales A, Patiño Nuñez S, Virias Dig S, Martinez Rodriguez A. entrevista clínica y valoración funcional del Suelo pélvico Fisioterapia 2004, 26(5) 266-80.
- Mata F, Chulvi I., Roiga J., Heredia J.R., Isidro F, Benítez Sillero J.D. y Guillén del Castillo M. Prescripción del ejercicio físico durante el embarazo. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte*. 3(2): 68-79, 2010.
- Milan Munjin L., Francisco Ilabaca G., Juan Rojas B. Dolor lumbar relacionado al embarazo. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 74(2): 258-265. 2007.
- Oliveira C de, Lopes MAB, Longo e Pereira LC, Zugaib M. Effects of pelvic floor muscle training during pregnancy. *Clinics*. 62(4): 439-46.2007.
- Oliveira Cd., Seleme M., Cansi PF, Consentino RF, Kumakura FY., Moreira GA., Berghmans B. Urinary incontinence in pregnant women and its relation with socio-demographic variables and quality of life. *Revista da associação médica brasileira*. 59(5): 460–466. 2013.
- Parker M., Millar L., Dugan S. Diástasis Rectus Abdominis and Lumbo-Pelvic Pain and Dysfunction-Are They Related? *Journal of Women's Health Physical Therapy*. 33(2): 2009.
- Pinto Sanchez M, Bercik P. epidemiology and burden of chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2011;25(suppl B): 11B-15B.
- Price N, Dawood R, Jackson SR Pelvic floor exercise for urinary incontinence: a systematic literature review. *Maturitas* 2010; 67(4): 309-15.
- Rogué J.M. trastornos del suelo pélvico. *Cir esp*. 2005; 77(5): 254-7.
- Sandwick H, Espluñas M, Hunskaar S. validity of the incontinence severity index: comparasion with pad-weogthing test. *Int Urogynecol* 2006 17: 520-524.
- Valancogne G, Reeducation en coloproctologie 1º Edition Elsevier-Masson 1993.

Villa Coll M.A., Gallardo Guerra M.J. incontinencia urinaria, una visión desde la Atención Primaria. Semergen 2005; 31(6):270-83.

Walker C. Fisioterapia en obstetricia y uroginecología. España: Masson; 2006.

WI Agur, P Steggles, M Waterfield, RM Freeman, The long-term effectiveness of antenatal pelvic floor muscle training: eight-year follow up of a randomised controlled trial. BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 115 (8): 985–990. Julio 2008.

Wise D, Anderson R., A Headache in the pelvis: A New Understanding and treatment for Chronic Pelvic Pain 51° edition 2008.



---



Parte VI  
Endocrinología  
Ginecológica



## Capítulo 41

# PUBERTAD NORMAL Y PATOLÓGICA EN LA MUJER

ALEJANDRO MARTÍNEZ-AGUAYO Y PAULINA MERINO O.

## INTRODUCCIÓN

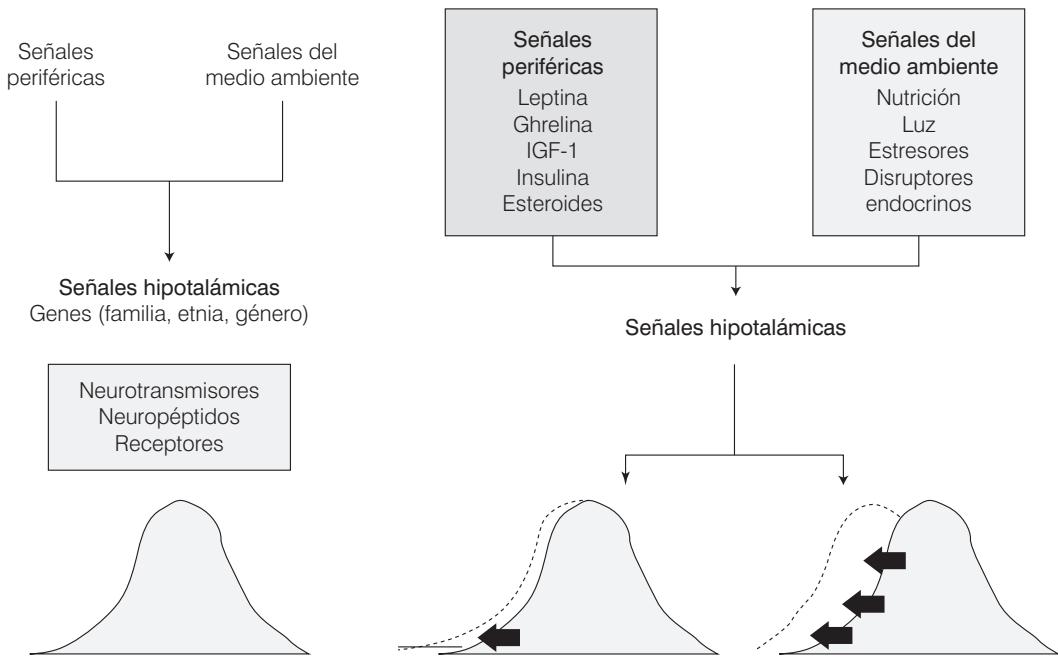
La pubertad es consecuencia de la acción coordinada de las hormonas del hipotálamo, hipófisis y gónadas, por las cuales se desarrollan los caracteres sexuales secundarios y se adquiere la capacidad reproductiva. El desarrollo del eje hipotálamo-hipofisario-ovario (HHO) se inicia en la vida fetal, luego al nacer con el descenso del estrógeno de origen materno, se activa la “minipubertad”, evento que suele observarse desde los 15 días hasta los 3 a 6 meses de vida. Este eje sufre una inhibición activa hasta su reactivación en la pubertad. Se ha descrito que la reactivación del eje hipotálamo-hipofisario-ovario está determinado entre 50% y 80% por la genética y entre 20% y 50% por el ambiente. El inicio de esta etapa del desarrollo se debe al comienzo de la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) por la pérdida del tono inhibitorio intrínseco que existe sobre el hipotálamo y la presencia de señales estimuladoras. Cualquier alteración en el inicio o en el patrón de secreción de la gonadotrofina determinará que la pubertad ocurra antes o después.

El objetivo de este capítulo es revisar los cambios fisiológicos primarios en el eje hipotálamo-hipofisario-ovario que determinan la pubertad normal y analizaremos las principales causas de pubertad precoz y pubertad retrasada en niñas y adolescentes.

## Neuroendocrinología de la pubertad

La pubertad está determinada por factores intrínsecos o genéticos y extrínsecos o ambientales. Esta interacción es muy compleja, coordinada e integrada tanto anatómica como funcionalmente (Figura 41-1). La pubertad es el resultado de un aumento gradual de los pulsos de gonadotrofinas y surge de la interacción entre las señales inhibidoras y estimulantes sobre las neuronas hipotalámicas productoras de gonadotrofinas. El inicio de la pulsatilidad de estas estimula la secreción de las gonadotrofinas hipofisiarias, hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH), las que activan las células de la teca ovárica y de la granulosa, para la producción de los esteroides sexuales. Además, la pubertad se asocia con el cambio de sensibilidad del sistema neuroendocrino a la retroalimentación negativa de las hormonas gonadales, las cuales determinan el inicio de la aparición de los caracteres sexuales secundarios, como es el botón mamario o la telarquia en la mujer.

Los principales mecanismos reguladores de la secreción de la gonadotrofina son los sistemas inhibitorios GABAérgicos, opioidérgicos y de la makorina; y los sistemas excitatorios mediados por glutamato y kisspeptina. Dentro de los factores intrínsecos en la regulación del inicio de la pubertad, se describen de modo principal los factores familiares o genéticos. Se han identificado numerosos genes, algunos de los cuales

**Figura 41-1.** Factores genéticos y ambientales que influyen en el desarrollo puberal

están implicados en el desarrollo de las neuronas productoras de gonadotrofina, en la síntesis, liberación y acción de esta, y en la síntesis de las gonadotrofinas hipofisarias (Tabla 41-1).

Respecto a los factores extrínsecos, como el ambiente, existen variables nutricionales y psicosociales que pueden influir de manera positiva o negativa en el desarrollo puberal y la llegada de la menarquia. Es importante recordar que se requiere de un estado nutricional adecuado para el inicio de los ciclos menstruales, lo cual está regulado por los neuropéptidos, como la leptina, kisspeptina, glutamato, ghrelina y el neuropéptido Y, entre otros que comentaremos más adelante.

Un adecuado estado nutricional es necesario para la iniciación y el mantenimiento de la función reproductiva normal. La hipótesis del "adipostato"

fue planteada por Frisch et al. quienes observaron que el peso corporal se correlacionaba con el desarrollo puberal y la menarquia mejor que la edad cronológica. La nutrición subóptima, relacionada con las condiciones socioeconómicas o enfermedades crónicas y psiquiátricas como la anorexia nerviosa, son causa de un inicio tardío de la pubertad en algunas pacientes. Por el contrario, en las niñas la malnutrición por exceso, sobrepeso y obesidad, es un factor importante en el avance del comienzo de la pubertad, como evidenció el estudio chileno que asoció un adelanto en 6 meses en la edad de la menarquia a este fenómeno. La influencia de la cantidad de grasa y pubertad estaría mediada por la leptina, la que actúa sobre el hipotálamo para aumentar la secreción de gonadotrofina.

**Tabla 41-1.** Genes que participan en el desarrollo embriológico y actividad del eje hipotálamo-hipofisario ovárico

Gen	Herencia	Fenotipo asociado
<i>Migración de las neuronas productoras de GnRH</i>		
KAL1	Ligado X recesivo	Este gen codifica para una proteína homóloga a las moléculas de adhesión celular neuronal (ubicado en cromosoma X). Mutaciones en él pueden causar anosmia, agenesia renal, sinquinesia, labio y/o paladar fisurado, defectos oculomotores, mal-rotación intestinal. Algunos casos de hipogonadismo hipogonadrotófico (HH) pueden ser reversibles
FGFR1	AD (digenético)	Anosmia, labio y/o paladar fisurado, discapacidad mental, atresia de coanas, agenesia selectiva de dientes, cardiopatía congénita, hipoacusia neurosensorial, anomalías esqueléticas y talla baja. La severidad de secreción de gonadotrofinas es variable. Se han descrito casos con olfato normal y otros con HH reversibles
PROKR2	AR (AD/digenético)	Grave trastorno del sueño, obesidad, síndrome metabólico, fibrodisplasia, hiperlaxitud, pie plano, <i>pectus excavatum</i>
PROK2	AR (AD/digenético)	Anosmia, epilepsia, sinquinesia, osteoporosis y diabetes mellitus
CHD7	AD	Hipoacusia neurosensorial, asimetría facial, dismorfias del pabellón auricular, hipoplasia o aplasia de los canalículos semi-circulares. Asociado al Síndrome de CHARGE
FGF8	AD (digenético)	Fisura palatina, sinquinesia, escoliosis, densidad mineral ósea disminuida. Puede debutar con HH en la vida adulta
NELF	Digenético	HH idopático
SOX	AD	Anoftalmia o microftalmia, coloboma. Menos frecuente son la presencia de hamartomas hipotalámicos, hipoacusia neurosensorial y dificultad en el aprendizaje
WDR11	AD	Se expresa en el núcleo y citoplasmas de las neuronas GnRH. Se han descrito mutaciones en sujetos con HH, asociado o no a alteraciones en el olfato
SEMA3A	Aún en estudio	HH con o sin anosmia
<i>Síntesis, secreción y acción de GnRH</i>		
GNRH1	AR	Deficiencia aislada y severa de gonadotrofinas.
GNRHR	AR	HH idopático con olfato normal
KISS1	AR	La Kisspeptina es un neuropéptido que estimula la secreción de GnRH a través de la interacción con su receptor acoplado a proteína G que se encuentra en las neuronas productoras de GnRH. Las neuronas de KISS1 en el núcleo arcuato son inhibidas por estradiol y tienen un rol en la regulación negativa en el eje HHO. En cambio las neuronas de KISS1 a nivel de los núcleos anteroventral y periventricular son estimuladas por estradiol ejerciendo una regulación positiva en la secreción de GnRH

Gen	Herencia	Fenotipo asociado
<i>KISS1R</i>	AR	Mutaciones inactivantes del sistema Kisspetina se asocian a pubertad retrasada o hipo-hipo idiopático con olfato normal, en cambio la ganancia de actividad en este sistema se asocia a pubertad precoz central de comienzo precoz en la vida y con concentraciones altas de LH
<i>TAC3</i>	AR	Se expresa en las células del núcleo arcuato del hipotálamo y que jugaría un rol en la liberación de la GnRH. Mutaciones con perdida de función originan hipogonadismo con concentración de LH muy baja con FSH normal
<i>TACR3</i>	AR	Pubertad retrasada o Hipo-hipo idiopático con olfato normal
<i>PCSK1</i>	AR	Obesidad, insuficiencia suprarrenal, hipoglicemia reactiva y una elevada concentración de varias pro-hormonas
<i>LEP</i>	AR	Hiperfagia, obesidad, hipogonadismo y deterioro de la función de los linfocitos T
<i>LEPR</i>	AR	Obesidad severa de inicio temprano en la vida, ausencia de desarrollo puberal, menor secreción de hormona de crecimiento y hormona tiroestimulante
<i>MKRN3</i>	<i>Imprinting</i> , pérdida de función	Esta proteína participa en mantener activamente inhibido el sistema GnRH, cuando disminuye su expresión comienza a activarse la producción de GnRH. La expresión de <i>MKRN3</i> es regulada por imprinting materno (esta "silenciado") y por tal motivo es el gen heredado por línea paterna es el que se expresa. De esta forma, las mutaciones con perdida de función ocasionan pubertad precoz central solo cuando son heredadas por el padre
<i>Desarrollo y función de la pituitaria anterior</i>		
<i>HESX1</i>	AR	Displasia septo-óptica, deficiencia de hormonas hipofisiarias múltiples
	AD	Deficiencia aislada de hormona de crecimiento
<i>OTX2</i>	AD	Anoftalmia/microftalmia, hipoplasia de la pituitaria anterior, ectopia de la pituitaria posterior, ausencia de infundibulum
<i>SOX3</i>	Ligado a X recesivo	Discapacidad mental, hipopituitarismo, hipoplasia infundibular, pituitaria posterior ectópica, anomalías en la línea media
<i>GLI2</i>	Hapló-insuficiencia	Holoprosencefalía, hipopituitarismo, anomalías craneofaciales, polidactilia, incisivo central único, agenesia parcial del cuerpo calloso
<i>LHX3</i>	AR	Deficiencia de hormonas hipofisiarias múltiples, rigidez de columna cervical
<i>LHX4</i>	AD	Deficiencia de GH, TSH y ACTH. La deficiencia de gonadotrofinas es variable. Puede existir pituitaria posterior ectópica, ausencia de infundibulum, anomalías en las tonsillas cerebelosas

Gen	Herencia	Fenotipo asociado
<i>PROP1</i>	AR	Deficiencia de hormonas hipofisiarias múltiples
<i>NR0B1</i>	Ligado a X recesivo	Codifica para un receptor nuclear huérfano involucrado en el desarrollo de la hipófisis, las glándulas suprarrenales y gónadas. Mutaciones en este gen (también conocido como DAX1) es causa de hipogonadismo hipogonadotrófico y de hipoplasia suprarrenal.
<b>Mutaciones en la gonadotrofinas y en sus receptores</b>		
<i>FSHβ</i>	AR	Ausencia o retraso del desarrollo puberal y amenorrea primaria
<i>FSHR</i>	AR	Amenorrea primaria, hipogonadismo hipergonadotrófico
<i>LHβ</i>	AR	Infertilidad con endometriosis
<i>LHCGR</i>	AR	Caracteres sexuales secundarios normales, pero con oligo/amenorrea

**KAL1:** Kallmann syndrome 1 sequence; **FGFR1:** Fibroblast Growth Factor Receptor 1; **PROKR2:** Prokineticin Receptor-2; **PROK2:** Prokineticin-2; **CHD7:** chromodomain Helicase Dna-Binding Protein 7; **Fgf8:** Fibroblast Growth Factor 8; **Nelf:** Nasal Embryonic Lhrh Factor; **Sox2:** Sry-Related High Mobility Group (Hmg) Box Gene 2.

**Gnrh1:** Gonadotropin-Releasing Hormone 1; **Gnhr:** Gnrh Receptor; **Kiss1r:** Receptor De Kisspeptin; **Tac3:** Tachykinin 3; **Tacr3:** Tachykinin Receptor 3; **Pcsk1:** Proprotein Convertase, Subtilisin/Kexin-Type, 1; **Lep:** Leptina; **Lepr:** Receptor De Leptina; **Mkrn3:** Makorin 3; **Wdr11:** Wd Repeat-Containing Protein 11; **Sema3a:** Semaphorin 3<sup>a</sup>

Hes1, Homeobox (Expressed In Es Cells) 1; Otx2, Orthodonticle Homeobox 2; Sox3, Sry-Box 3; Gli2, Gli-Kruppel Family Member 2; Lhx3, Lim Homeobox Protein 3; Lhx4, Lim Homeobox Protein 4; Prop1, Prophet Of Pit1, Paired-Like Homeodomain Transcription Factor; Nr0b1, Nuclear Receptor Subfamily 0, Group B, Member 1; FSH, Hormona Folículo Estimulante, Sub-Unidad Beta; FSHR, Receptor De La Hormona Folículo Estimulante, Sub-Unidad Beta; LH, Hormona Luteinizante, Sub-Unidad Beta, LHCGR, Receptor De La Hormona Luteinizante / Gonadotrofina Coriónica.

Nr0b1, Dss-Ahc Critical Region On The X Chromosome 1 (Dax-1).

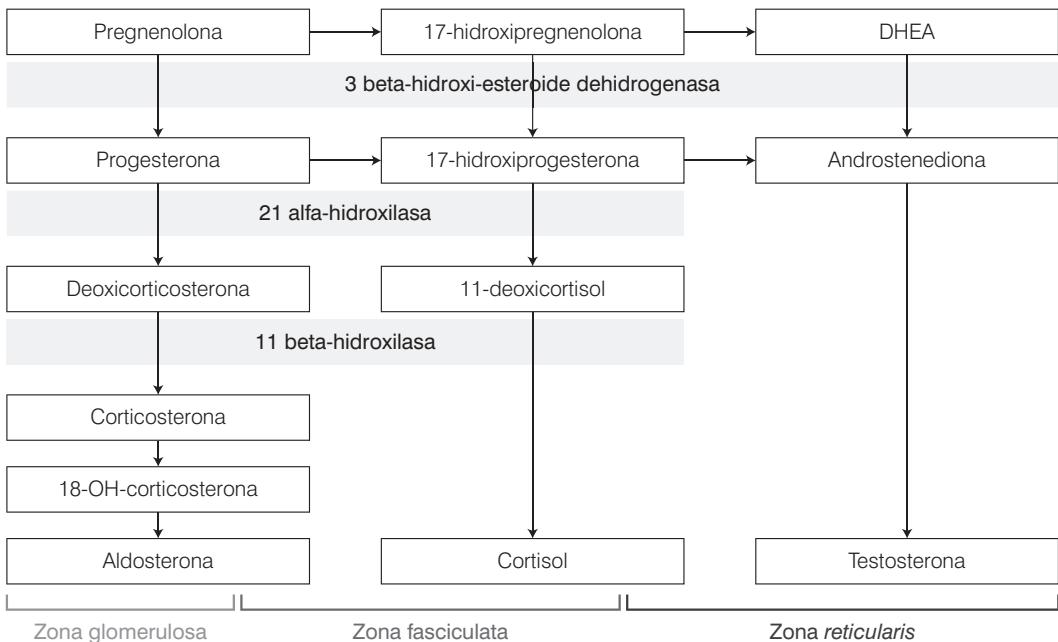
Ad, Autosómico Dominante; Ar, Autosómico Recesivo.

## PUBERTAD NORMAL

La pubertad corresponde a la activación del eje hipotálamo-hipofisario-ovario o gonadarquia. Este eje está activo durante tres fases del desarrollo: fetal, neonatal-lactante menor (minipubertad) y en la pubertad misma, siendo esta última el período de transición a la función reproductiva. La "minipubertad" del período de lactante suele ser subclínica, excepto por la presencia de telarquia que tiende a durar hasta los 18-24 meses. La minipubertad termina cuando la función hipotálamo-hipofisario-ovario es controlada por el sistema nervioso central en forma más activa, por una serie de neuronas que actúan dejando a este eje frenado de manera relativa, pues existen niveles detectables de folículo estimulante y evidencia de algunos folículos ováricos visibles

en la ecografía. Al final del período prepuberal, el eje hipotálamo-hipofisario-ovario cada vez está más activo, ya que el efecto inhibitorio del sistema nervioso central se retira y aumentan los factores estimuladores. En un inicio, la secreción predominante es la del folículo estimulante, y luego aparecen los pulsos nocturnos y posteriormente diurnos de hormona luteinizante. En respuesta a esta, las células de la teca ovárica secretan andrógenos, los que son aromatizados a estrógenos por la enzima aromatasa, la cual es estimulada por el folículo estimulante.

Junto con los ovarios, la glándula suprarrenal también tiene un rol en la producción de esteroides sexuales. Varias enzimas son fundamentales en esta producción, tales como sulfotransferasa, 3 $\beta$ -hidroxiesteroid deshidrogenasa, aromatasa

**Figura 41-2. Esquema simplificado de la esteroidogénesis de la glándula suprarrenal**

En el esquema han destacado 3 enzimas que con mayor frecuencia se asocian a hiperplasia suprarrenal: 3 beta-hidroxi-esteroide dehidrogenasa, 21 alfa-hidroxilasa y la 11 beta-hidroxilasa, cuando existe deficiencia de alguna de ellas, se acumulan los sustratos de esta y disminuyen sus productos (cortisol y aldosterona), en el caso que la deficiencia sea severa, se producirá insuficiencia suprarrenal con aumento importante de los andrógenos (hiperplasia suprarrenal congénita clásica). En el caso de deficiencia leve se puede manifestar como hiperplasia suprarrenal congénita no clásica.

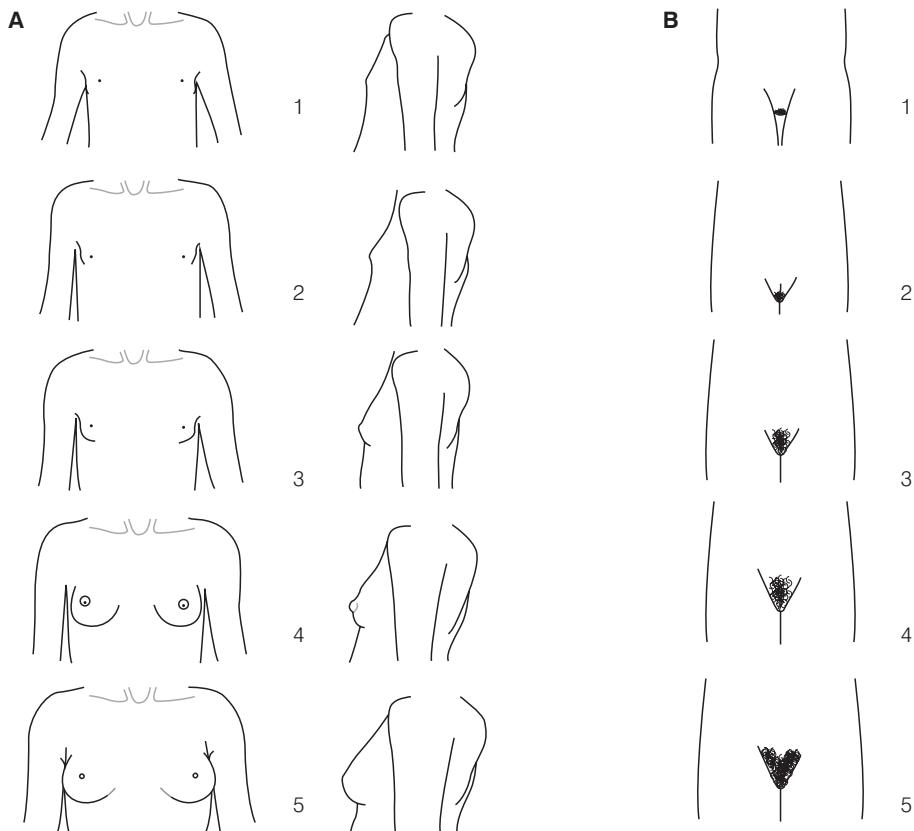
y 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 5, y también se expresan en tejidos periféricos como el hígado, la grasa y la piel. La conversión periférica de androstenediona produce de forma aproximada 50% de la testosterona en las mujeres, el 10% de estradiol y DHEAS que surgen de precursores circulantes (Figura 41-2).

Son estos esteroides sexuales, tanto ováricos como suprarrenales, los que intervienen en la aparición de los caracteres sexuales secundarios, en la maduración de los órganos genitales femeninos y en el crecimiento pondoestatural. Este crecimiento estatural está determinado por el aumento en la secreción de la hormona del crecimiento (GH) y los factores de crecimiento

insulino-símil tipo 1 (IGF-1) y por el efecto de los estrógenos sobre el hueso. La secreción de la hormona del crecimiento está influenciada por la secreción de estrógenos, más que andrógenos, por eso el estirón de la pubertad es más temprano en las niñas que en los niños, creciendo la mujer en total alrededor de 20 a 25 cm durante la pubertad.

### Características de la pubertad normal en la mujer

La telarquia es, en la gran mayoría de las niñas, el primer signo de desarrollo puberal, ocurriendo en promedio a los 8 años 10 meses en Chile, datos basados en la observación de 758 niñas escolares de Santiago. Sin embargo, entre 10%

**Figura 41-3.** Estadios de desarrollo puberal descrito por Marshall y Tanner

A. Muestra la progresión normal del desarrollo mamario: Mamas Tanner 2 se caracteriza por la presencia de botón mamario; Tanner 3, sobresale la areola, pero sin desarrollo del pezón; Tanner 4, fácilmente se reconocen la elevación de la areola sobre el contorno de la mama; Tanner 5, logra su forma adulta.

B. Muestra la progresión del vello pélvico: Tanner 1, no se observa vello pélvico; Tanner 2, se observa vello pigmentado y medulado sobre los labios mayores; Tanner 3, el vello alcanza el pubis; Tanner 4 se extiende hacia la zona inguinal; y Tanner 5, alcanza la zona inguinal.

y 15% presenta como primera manifestación de pubertad la aparición de vello pélvico o pubarquia. La evaluación del desarrollo mamario y del vello pélvico se realiza mediante la escala de Tanner (Figura 41-3). Hay que reconocer que la inspección no permite diferenciar entre algunos estadios de Tanner y la lipomatia, por lo que es necesaria la palpación. En la determinación del Tanner de vello pélvico, es importante distinguir el vello pigmentado, grueso y rizado que suele comenzar

en los labios mayores, del vello corporal de la niña que por lo general es fino y no pigmentado.

El proceso de la pubertad culmina con la adquisición de la capacidad reproductiva, manifestada por la llegada de la primera menstruación o menarquía, y el inicio de la ciclicidad menstrual. La menarquía, en general, sobreviene 2 a 3 años después de la telarquía, y ocurre en nuestro país a los 12,7 años, edad similar a la observada en países de Europa y Estados Unidos. Recordemos que

**Tabla 41-2.** Hitos del desarrollo puberal normal en la niña

	Media		Rango
Telarquia	8,9 años		8-13 años
Pubarquia	10,4 años		9,3-11,4 años
Menarquia	12,7 años		10-15 años
Frecuencia ciclos menstruales	Menos 5 años postmenarquia		21 a 45 días
	Más 5 años postmenarquia		24 a 35 días
Porcentaje de ovulación según años postmenarquia	1	27,3	22-35%
	2	37,5	25-50%
	3	40,6	37-45%
	4	51,4	43-66%
	5	59,1	55-63%

las niñas entran en la pubertad cuando alcanzan una edad ósea de 10 a 11 años y la menarquia se produce a una edad ósea de alrededor de los 12 a 13 años. La tendencia secular observada entre las décadas de 1840 y 1960 respondió en lo principal a los cambios nutricionales en los países desarrollados. Sin embargo, este adelanto en la edad de la menarquia ha permanecido relativamente estable en las últimas décadas.

Posterior a la menarquia, las niñas continúan con un crecimiento lineal, de 5 cm aproximados, y los ciclos menstruales se hacen cada vez más regulares, reflejando una mayor tasa de ciclos ovulatorios. Al momento de la menarquia, hasta 12% de las niñas tienen niveles de progesterona en rango de ovulación, lo cual aumenta a 36% a los 2-3 años postmenarquia (Tabla 41-2). De este modo, el ciclo menstrual normal resulta de la acción coordinada de las señales centrales sobre el ovario, produciendo un crecimiento y descamación sincrónica del endometrio.

### Adrenarquia y variantes normales del desarrollo puberal

La adrenarquia corresponde a la “pubertad de la glándula suprarrenal”, pero es independiente de la gonadarquia, aunque la precede en un par de años. Tanto durante la vida intrauterina como en la postnatal la zona fetal de la corteza suprarrenal produce grandes cantidades de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), que es importante para la formación de estrógenos de la placenta durante el embarazo. La adrenarquia empieza a mediados de la infancia cuando la zona reticular de la corteza suprarrenal “madura” de manera enzimática y comienza la producción de DHEA-S progresivamente desde la niñez hasta la vida adulta. La adrenarquia es independiente de la maduración puberal del eje hipotálamo-hipofisario-ovario. En la mujer la glándula suprarrenal secreta más de 90% de DHEA-S y 50% aproximado de la de testosterona. Las concentraciones de los andrógenos suprarrenales son

responsables del olor apocrino, del crecimiento del vello púbico y del acné.

La adrenarquia prematura es la aparición de olor apocrino antes de los 6 años en la niña, secundario a una activación precoz de la zona reticular de la corteza suprarrenal. Se puede observar una elevación transitoria de los niveles de DHEA-S y puede corresponder a una variante normal si no se acompaña de otros signos de desarrollo puberal o hiperandrogenismo. La etiología de la adrenarquia prematura es multifactorial, pero se ha demostrado que el sobrepeso y la obesidad han aumentado la prevalencia de adrenarquia prematura en las últimas décadas. Siempre se debe excluir una patología subyacente en la adrenarquia prematura asociada a la presencia de vello axilar o público, tales como hiperplasia suprarrenal congénita, pubertad precoz central o periférica, tumores suprarrenales o gonadales productores de andrógenos, entre otros.

La telarquia prematura es la presencia de botón mamario o Tanner 2 de mamas antes de los 8 años. Es muy frecuente dentro de la “minipubertad” que se observa los primeros dos años de vida en la niña, postulándose una mayor sensibilidad a los estrógenos en estas pacientes. Solo entre 14% y 18% de las niñas con telarquia prematura progresarán a una pubertad precoz. La telarquia prematura se caracteriza por no ser progresiva, no haber aumento de la velocidad de crecimiento ni tampoco una aceleración de la edad ósea, y no se asocia a la presencia de manifestaciones de hiperandrogenismo (acné, hirsutismo, virilización, etc.). Tampoco debería observarse una estimulación estrogénica a nivel uterino o de genitales externos, o pigmentación de las areolas. En estos casos siempre es importante

confirmar que la telarquia no sea manifestación de alguna neoplasia productora de estrógenos, descartar la presencia de quistes foliculares propios del síndrome de McCune-Albright y la posibilidad de sustancias externas, conocidas como “disruptores endocrinos”, dentro de los cuales están la soya y la lavanda, entre otros. La aparición del botón mamario entre los 8 y 9 años se considera telarquia temprana. Si progresa de modo lento y no hay avance de la edad ósea (menos de 1,5 años), se considera fisiológico y se controla cada 3 meses en términos clínicos para objetivar la velocidad del progreso puberal. Si progresa de manera rápida, con aceleración de la edad ósea, se debe estudiar y derivar (Tabla 41-3 y Figura 41-4).

**Pubarquia prematura.** Corresponde a la aparición de vello público en la niña antes de los 8 años. Se puede acompañar de vello axilar, olor apocrino y aparición de acné. Es considerada como una condición benigna si ocurre como signo único, en forma aislada y sin avance de la edad ósea. No está clara su etiología, pero algunos autores postulan que la pubarquia prematura sería un reflejo del desarrollo de la zona reticular de la suprarrenal, similar a la adrenarquia prematura. Los niveles de DHEA, DHEA-S, androstenediona y testosterona en algunas niñas se encuentran en los valores más altos dentro del rango de normalidad para cada estadio de Tanner; en cambio, en otras se asume que existe una mayor sensibilidad periférica a los andrógenos. Estas niñas por lo general presentan un desarrollo puberal normal y alcanzan su talla adulta dentro del rango familiar.

**Tabla 41-3.** Diagnóstico diferencial de la telarquia precoz

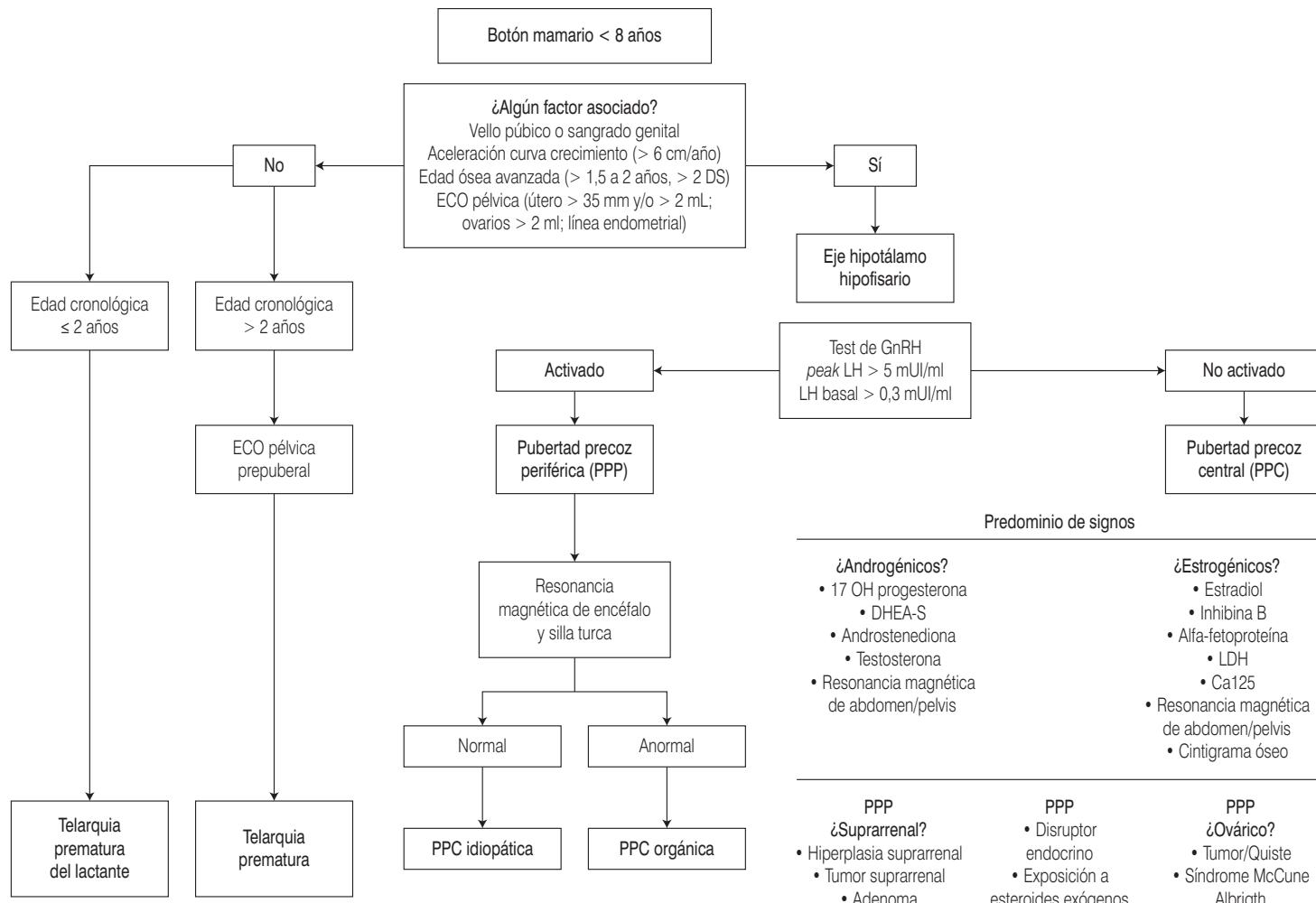
	Telarquia prematura aislada	Pubertad precoz central	Pubertad precoz periférica
Velocidad de crecimiento	Normal	Acelerada	Normal o acelerada
Edad ósea	Normal	Acelerada (aprox. >1,5 a 2,0 años) Folículos ováricos Volumen uterino mayor a 2 cc o longitud > 35 mm	Normal o acelerada
Ecografía ginecológica (morfología ovárica)	Prepuberal	Pérdida de la forma tubular del útero Aumento del volumen ovárico (> 2 cc)	Asimetría ovárica, tumores o quistes ováricos
Pigmentación areolar	No	Leve	Acentuada
Mucosa genital	Sin evidencia de estímulo estrogénico	Puede haber estímulo estrogénico	Con evidencia de estímulo estrogénico
Colpocitograma (% células superficiales)	5%	20%	30%-45%
Niveles de LH y FSH al Test LHRH	FSH > LH	FSH < LH LH basal > 0,3 mU/L LH post GnRH > 5,0 mU/L	FSH y LH bajas
Niveles de estradiol plasmático	Normal	Normal	Aumentado

## PUBERTAD PRECOZ

Se define como pubertad precoz (PP) a la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en la niña, ya sea botón mamario o vello púbico asociado a un aumento de la velocidad de crecimiento. Este límite etario se ha tratado de redefinir, basándose en estudios del inicio de la pubertad en diferentes razas, por lo que algunos autores han propuesto definir como pubertad temprana a aquella que ocurre entre los 7 y 8 años, y como pubertad precoz a la que ocurre antes de los 7 años. Sin embargo, los estudios nacionales no permiten avalar el uso de estas definiciones en nuestra población, por lo que seguimos utilizando la edad de corte de 8 años para definir esta patología.

Las causas de pubertad precoz pueden ser de origen central (PPC) o periférico (PPP). La primera se caracteriza por la aparición de los caracteres secundarios de forma armónica y predecible, debido a la activación del eje hipotálamo-hipofisario-ovario como mecanismo principal. La periférica se caracteriza por un desarrollo de mamas o vello público sin un patrón cronológico habitual, debido a que su mecanismo es la producción de esteroides sexuales por parte de las gónadas, glándulas suprarrenales, o tumores, sin haber activación central. En las niñas, la pubertad precoz periférica puede ser isosexuales, dependiendo si las manifestaciones son por exceso de estrógenos, o heterosexual si las manifestaciones están dadas por un aumento en la secreción de los andrógenos (Tabla 41-4).

Figura 41-4. Algoritmo diagnóstico de la pubertad precoz



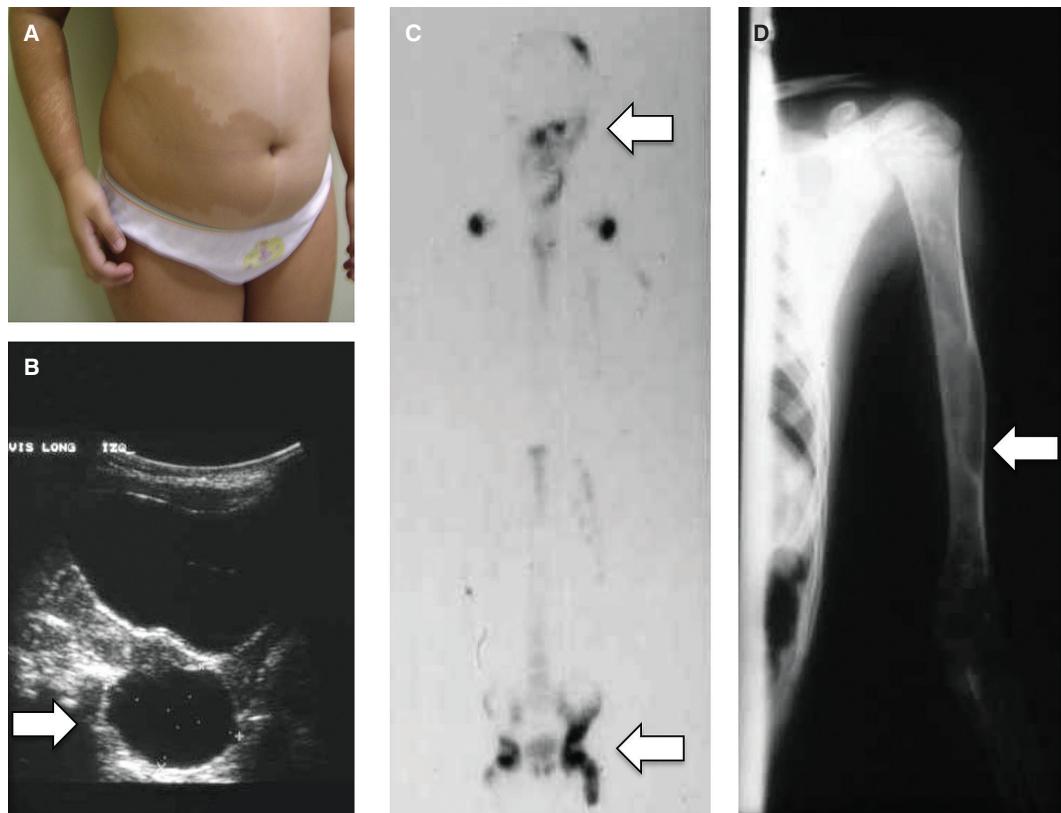
**Tabla 41-4.** Algunas causas de alteraciones del desarrollo puberal en la niña y adolescente

<p><b>Pubertad precoz central</b></p> <p><b>Idiopática - Orgánicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Congénitas (hidrocefalia, displasia septo-óptica)</li> <li>• Tumores del sistema nervioso central (glioma, hamartoma, astrocitoma, ependimoma, entre otros)</li> <li>• Secuelas del sistema nervioso central (postmeningitis, encefalitis, traumatismo encéfalocraneano, radiación)</li> <li>• Otros (hipotiroidismo, síndromes genéticos, sensibilización del eje por pubertad precoz periférica)</li> </ul>
<p><b>Pubertad precoz periférica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumores ováricos (tumor de células de la granulosa, tecoma, quistes foliculares)</li> <li>• Tumores productores de betagonadotrofina (hepatoma, teratoma, coriocarcinoma)</li> <li>• Síndrome de McCune Albright</li> <li>• Exposición a estrógenos exógenos</li> <li>• Hiperplasia suprarrenal congénita clásica y no clásica</li> <li>• Tumores ováricos (tumor de Sertoli-Leydig, tecoma, disgerminoma)</li> <li>• Tumores suprarrenales (adenoma, carcinoma)</li> <li>• Hipertecosis</li> <li>• Iatrogenia</li> <li>• Exposición a andrógenos exógenos</li> </ul>
<p><b>Pubertad retrasada</b></p> <p><b>Hipogonadismo hipogonadotrófico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Permanente: congénito (deficiencia aislada de GnRH, o deficiencia de hormonas hipofisarias múltiples)</li> <li>• Permanente: adquirido (lesión intracraneana que compromete región hipotálamo/hipofisaria; secundario a lesión)</li> <li>• Funcional: enfermedad celiaca, desnutrición, trastorno de conducta alimentaria</li> </ul> <p><b>Hipogonadotrofismo Hipergonadotrófico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disginesia gonadal (síndrome de Turner)</li> <li>• Síndromático (blefarofimosis [por mutación del <i>FOXL2</i>])</li> <li>• Farmacológico (quimioterapia)</li> <li>• Autoinmune (oosferitis autoinmune)</li> </ul>

El síndrome de McCune Albright es raro 1 en 100.000 a 1 en 1.000.000 de personas, se caracteriza por la tríada de pubertad precoz periférica en presencia de un quiste ovárico (telarquia fluctuante o sangrado genital), manchas café con leche (que en general respetan la línea media, de bordes netos pero irregulares, con forma de "S" o "V") y displasia fibrosa ósea poliostótica (que se pueden detectar de modo precoz con el uso de un cintígrama óseo, observándose con mayor habitualidad lesiones en el maxilar, esfenoides, fémur y huesos largos). Su origen radica en una mutación postconcepción, que genera una activación de la subunidad alfa de la proteína G, acoplada a diferentes receptores endocrinos, lo que genera diversos cuadros clínicos. Los receptores afectados pueden ser el receptor de LH y FSH (pubertad precoz), de hormona de crecimiento (gigantismo), de ACTH (Cushing), de TSH (hipertiroidismo), y puede causar fosfaturia (con o sin hipofosfemia) mediada por un aumento del FGF23. Además, puede afectar órganos no endocrinos, tales como corazón (arritmias), hígado (hepatitis), intestino (pólips intestinales) y páncreas (pancreatitis y neoplasia intraductal mucinosa). Las manifestaciones clínicas y el impacto en la salud y el tratamiento dependerán del tipo y de la agresividad de las expresiones endocrinas y no endocrinas.

### Aproximación inicial al estudio de una paciente con pubertad precoz

El estudio inicial de la pubertad precoz debe hacerse con una anamnesis completa, un acucioso examen físico y los exámenes que permitan definir si se está frente a una variable normal o corresponde a un proceso patológico. En la anamnesis es importante evaluar el tiempo de evolución y la cronología de los eventos puberales. Los antecedentes personales de enfermedades del sistema nervioso central (SNC), tales como hidrocefalia, encefalitis, lesiones orgánicas conocidas, entre otros, podrían orientar a una pubertad precoz central; así como síntomas o signos que nos sugieran un compromiso reciente del SNC

**Figura 41-5.- Características principales del síndrome de McCune Albright**

(A) Mancha café con leche, de borde netos e irregulares que suele no sobre pasar la línea media. Tiene forma de "V" o "S". (B) Quiste ovárico. (C) La flecha blanca indica las zonas de mayor captación sugerente de displasia ósea fibrosa. (D) Lesión ósea (flecha blanca).

(cefalea, diabetes insípida, pérdida del campo visual, entre otros). Es importante evaluar los antecedentes familiares de pubertad precoz, la edad de la menarquía de la mamá y de familiares directos (hermanas, abuelas). Se debe consignar la ingesta de medicamentos, soya y lavanda, que pudieran actuar como contaminantes ambientales o xenoestrógenos. Se recomienda que el manejo final de esta patología sea realizado por un especialista en endocrinología infantil.

En el examen físico, es importante construir y evaluar la curva de crecimiento. El aumento de la velocidad de crecimiento puede preceder a la

presencia de algunos signos evidentes de pubertad precoz. Es necesario evaluar y consignar el estadio de Tanner de mamas y vello púbico, la presencia de olor apocrino y vello axilar, la estrogenización de la mucosa vaginal y las características del clítoris (descartar clitoromegalia). La presencia de vello público en ausencia de desarrollo mamario nos debe hacer plantear una pubarquia prematura, patología suprarrenal o ingesta de andrógenos exógenos. En la piel, determinar la presencia de acné y comedones, hirsutismo y manchas café con leche, sugerentes de neurofibromatosis o de síndrome de McCune Albright (Figura 41-5).

## Estudio de la pubertad precoz

El médico general, ginecólogo o pediatra que evalúa por primera vez una paciente con pubertad precoz, debe solicitar una radiografía de edad ósea y una ecografía ginecológica. La radiografía de edad ósea (EO) nos sirve para diferenciar las variantes normales (EO acorde con la edad cronológica) de las formas patológicas (EO avanzada,  $> 2$  DE). La ecografía ginecológica (pélvica) sirve para evaluar el tamaño y conformación del útero y ovarios, así como descartar la presencia de tumores anexiales. La ecotomografía pélvica es un examen dinámico y debe ser realizado con un transductor de alta resolución y un operador experimentado. Los cambios en las características del útero pueden ser utilizados como un índice de progreso puberal. Los hallazgos ecográficos que sugieren una pubertad precoz son: volumen ovárico  $> 2$  ml (que tendría una sensibilidad y especificidad de 89% para pubertad precoz), la longitud del útero  $> 35$  mm (predictor positivo de 80%), un diámetro anteroposterior del cuerpo uterino  $> 10$  mm y línea endometrial presente. La resonancia magnética abdominal puede ser útil en caso de sospecha de tumores suprarrenales. Con una edad ósea adelantada o una ecografía con signos de activación puberal, se sugiere derivar al nivel secundario para estudios de segunda línea. Pueden existir casos de pubertad precoz sin aceleración de la curva de crecimiento; por ejemplo, pacientes que han sido irradiados en la región craneocervical, en los cuales la asociación con una deficiencia de hormona de crecimiento puede originar una pubertad sin estirón; similar puede ser el caso de hipotiroidismo, o lesión intracraneana oculta asociada a otros déficit hormonales.

Dentro de los exámenes de segunda línea, están las determinaciones de los niveles de esteroides sexuales y de gonadotrofinas, las que deben realizarse con ensayos validados en población pediátrica. Las concentraciones séricas de estradiol son altamente variables y tienen baja sensibilidad para el diagnóstico de pubertad precoz. Una concentración alta de estradiol (sobre 100 pg/ml o 367 pmol/L) se han asociado con la presencia

de tumores ováricos. Si se observa una lesión ovárica, se deben solicitar marcadores tumorales en sangre (CA125, LDH, alfafetoproteína, betaglobinadotrofina coriónica), así como estradiol y en los casos posibles, hormona antimülleriana e inhibina B (Figura 41-4).

En casos de dudas de estrogenización genital, y con una historia de telarquia intermitente que no se logra objetivar, se puede realizar un colposcograma. Este examen evalúa el porcentaje de células basales, parabasales, intermedias y superficiales que reflejan el efecto estrogénico en la mucosa vaginal.

La determinación de las gonadotrofinas debe ser realizada con ensayos ultrasensibles. Si bien el estándar de oro es la determinación de gonadotrofinas después de la administración de GnRH, esto es cada vez más difícil. Un *peak* de LH de 5 a 8 mIU/ml y un nivel de LH basal mayor a 0,3 mIU/ml es sugerente de activación del eje hipotálamo-hipofisario-ovario. La interpretación de las gonadotrofinas en niñas menores de 2 a 3 años, debe ser realizado con mucha cautela, porque en este grupo de edad la LH y FSH tienen una concentración más alta que en edades posteriores.

La pubertad precoz central puede ser orgánica o idiopática, por lo que se sugiere realizar una resonancia magnética de la región hipotálamo-hipófisis en caso de pubertad precoz central para descartar organicidad; no es útil tanto la radiografía de silla turca como tampoco la tomografía axial computarizada. En mujeres, si bien la prevalencia de una lesión intracraneana oculta es de entre 8% y 33% aproximado, se considera como factores de riesgo tener menos de 6 años y concentraciones de estradiol sobre el percentil 60 para el valor local de referencia asociado a la presencia de vello púbico. En mayores de 6 años, la prevalencia de una lesión intracraneana oculta es mucho menor (2% aproximado).

Si existen signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo que sugieran una patología suprarrenal, es necesario la determinación de 17 OH-progesterona (idealmente por espectrometría

de masa), testosterona total y eventualmente androstenediona y DHEA-S.

### **Consecuencias de la pubertad precoz**

Las pacientes con pubertad precoz, en promedio son 12 cm más bajas que la talla objetivo genética. Además, es causa de preocupación el efecto psicosocial de tener una pubertad precoz, tales como incursión sexual más temprana y abuso de sustancias lícitas e ilícitas, pero la real relevancia de estos aspectos es aún discutida.

### **Tratamiento de la pubertad precoz**

Los objetivos del tratamiento son evitar la progresión de los caracteres sexuales secundarios para mejorar el ajuste social de la niña y limitar el avance de edad ósea para evitar un mal pronóstico de talla final. En la pubertad precoz central se utilizan análogos de LHRH (actualmente en Chile, acetato de leuprolide y triptorelina en su formulación mensual y trimestral) que frenan la producción de gonadotrofinas. El tratamiento se mantiene hasta una edad ósea entre 11 años 6 meses y 12 años. Este medicamento no sirve para evitar la pérdida de talla final en el caso de pubertad temprana, no precoz (inicio del desarrollo puberal después de los 8 años). En la pubertad precoz periférica, el tratamiento es según la enfermedad de base. Se debe sugerir tener una alimentación sana y realizar ejercicio en forma saludable para evitar el desarrollo de una composición corporal metabólica adversa (aumento de la grasa abdominal) y vigilar el consumo de calcio.

### **Seguimiento de la pubertad precoz**

En aquellas pacientes con dudas de que se trate de una pubertad precoz se sugiere un seguimiento cada 3 meses para evaluar el crecimiento y la progresión de los caracteres sexuales secundarios. En caso de estar en tratamiento de supresión con análogos de LHRH, el seguimiento se realiza cada 3 meses clínicamente, cada 6 meses con ecografía pélvica y una vez al año con radiografía de edad ósea. En el caso que exista dudas de una adecuada

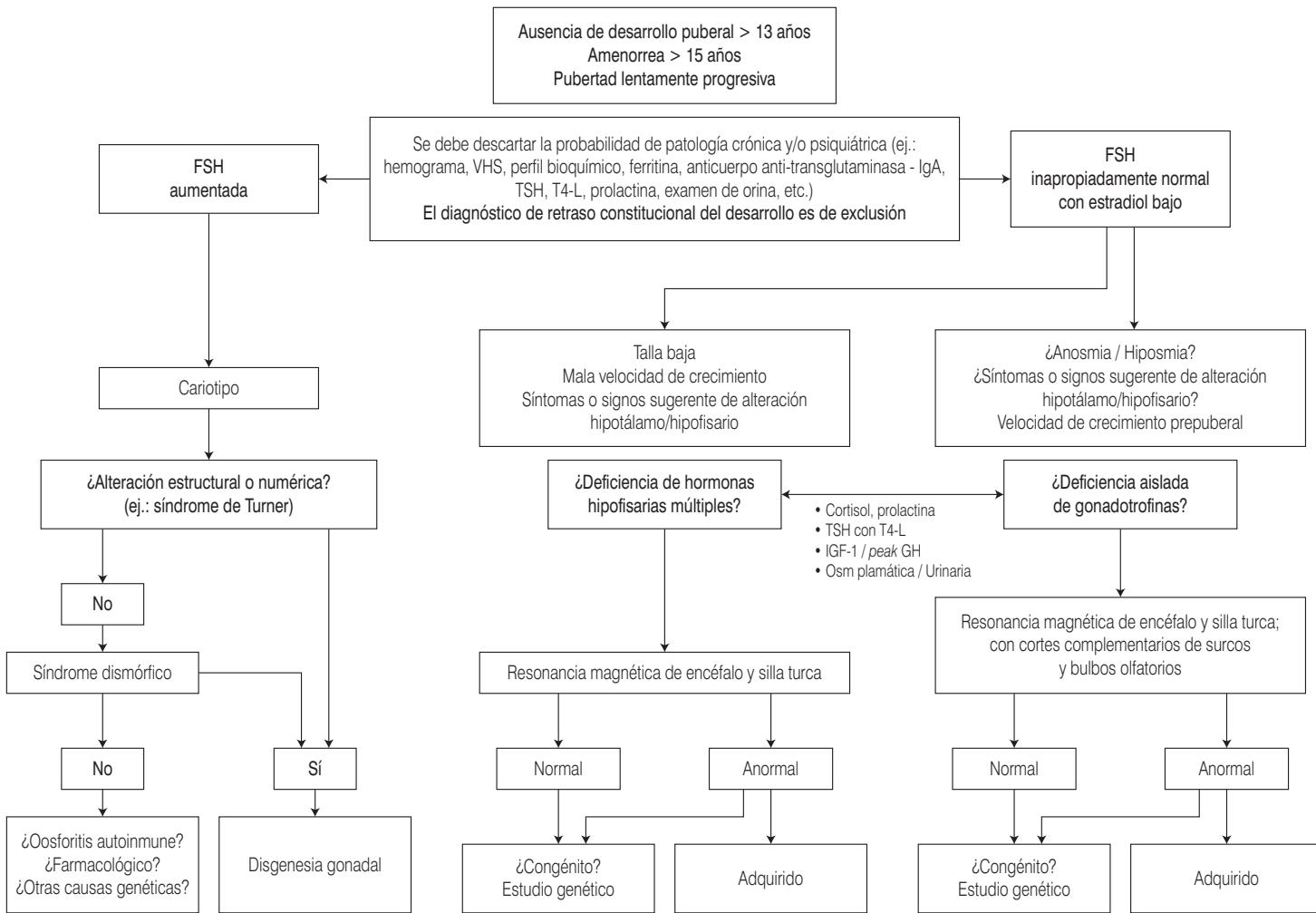
frenación del eje hipotálamo-hipofisario-ovario, se puede solicitar un test de GnRH a realizar previo a la administración de la siguiente dosis. Si la paciente con pubertad precoz central está frenada, y persisten o aumentan las manifestaciones de hiperandrogenismo (acné, aumento del vello corporal, etc.), se debe insistir en descartar causas suprarrenales o gonadales de pubertad precoz (periférica) y que de forma secundaria hayan sensibilizado el eje hipotálamo-hipofisario-ovario, originando una pubertad precoz central.

### **PUBERTAD RETRASADA**

La pubertad retrasada puede ser definida por la falla en el inicio y progresión de la maduración sexual. Es importante comprender que la pubertad retrasada puede ser fisiológica en un gran número de casos y a menudo está en el contexto de una talla baja y un retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, lo que es más común en niños que en niñas. Sin embargo, se debe tener en consideración que el término "retrasada" no es ni preciso ni adecuado, pues incluye alteraciones en las cuales la mayoría de las pacientes nunca inicia la pubertad, como es el caso de algunas disgenesias gonadales (Figura 41-6).

Su principal manifestación es la ausencia de telarquía después de los 13 años o ausencia de menarqua después de los 13 años, sin desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, o después de los 15 años, con desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. La ausencia de menstruación o amenorrea puede corresponder a un proceso fisiológico, como ocurre al inicio de la pubertad o puede ser la primera manifestación de un proceso patológico. La amenorrea puede ser primaria o secundaria, dependiendo si ocurre antes o después de la menarquia, respectivamente. Dentro de la amenorrea primaria se consideran aquellas pacientes sin menarquia después de 3 a 5 años de iniciado el desarrollo mamario o telarquia. La amenorrea secundaria se define como la ausencia de flujo menstrual luego de tres ciclos o 6-12 meses.

Figura 41-6. Algoritmo diagnóstico de la pubertad retrasada



Las diferentes causas de amenorrea se han clasificado dependiendo de los niveles de gonadotrofinas en hipo-, normo- o hipergonadotropas. También, la amenorrea puede clasificarse según el comportamiento afectado y según los niveles de estrógenos (ver capítulo “Alteraciones del ciclo menstrual en adolescentes”). La principal causa de amenorrea primaria en la adolescencia es el hipogonadismo hipergonadotropo con 49%, seguido de 28% de hipogonadismo hipogonadotropo y 23% de hipogonadismo normogonadotropo.

Dentro de las amenorreas por falla gonadal o hipergonadotropas (FSH elevada), la causa más habitual es la disgenesia gonadal, como ocurre en aquellas pacientes con síndrome de Turner. Este desorden genético se caracteriza por la pérdida parcial o completa de un cromosoma X y afecta a 1 en 2.500 recién nacidos vivos de sexo femenino. La ausencia en el desarrollo puberal es uno de los signos clínicos más frecuentes, aunque entre 20-30% de las pacientes presentan un desarrollo puberal espontáneo, con cese de la función ovárica posterior. Otras causas de falla ovárica son la ooforitis autoinmune y el daño gonadal secundario a un tratamiento oncológico.

Las amenorreas llamadas “normogonadotropas” (FSH normal) son aquellas en que el eje hipotálamo-hipofisario-ovario está indemne y lo que falla es el órgano efector y tracto de salida, como ocurre en las malformaciones müllerianas (agenesias uterinas, tabiques vaginales transversos o himen imperforado) o en las pacientes con insensibilidad a los andrógenos.

Las amenorreas de “origen central” o hipogonadotropas dan cuenta de un tercio de las amenorreas en la adolescente y se caracterizan por los niveles bajos de estrógenos con gonadotrofinas bajas o curiosamente normales para el grado de hipoestrogenismo. A menudo se difiere su manejo y se adjudica la amenorrea a un factor familiar en el contexto de un retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, cuadro clínico que es de exclusión, y que es más común en varones con historia familiar positiva para

pubertad retrasada. El hipogonadismo hipogonadotropo se produce por alteraciones a nivel del hipotálamo o hipófisis, las que pueden ser de origen funcional (es reversible si se interrumpe la injuria) u orgánico (congénito o adquirido). Al estudiar a pacientes con amenorrea primaria, 30% presenta deficiencia congénita de GnRH; 22%, retraso constitucional; 12%, endocrinopatías; 10%, enfermedades sistémicas; y 8%, diferentes formas de hipopituitarismo, tumores de SNC y trastornos de la conducta alimentaria.

La deficiencia de GnRH afecta a 1/10.000 individuos, con una relación hombre:mujer de 5:1. Puede ser causada por alteraciones en los diferentes procesos involucrados en la secreción de GnRH, siendo identificados más de 20 genes en la actualidad. Es así como en la migración de las neuronas productoras de GnRH se describen los genes KAL1, FGF8, FGFR1, PROK2, PROKR2, TAC3 y TAC3R; y en la síntesis y liberación de la GnRH están KISS1, KISS1R, GnRH1, LEP y LEPR, entre otros (Tabla 41-1). Estos genes determinan diferentes cuadros, con una marcada heterogeneidad genética y fenotípica, como alteraciones del olfato, esqueléticas y renales, entre otros.

Es importante en el grupo de las adolescentes, no olvidar a la amenorrea hipotalámica de origen funcional. El estrés, el bajo peso y el ejercicio de alto rendimiento alteran la pulsatilidad de la GnRH, lo que puede causar un retraso puberal con amenorrea primaria, si la alteración se produce en etapas tempranas del desarrollo, infancia y adolescencia temprana. Es causa de entre 15% y 48% de las amenorreas secundarias, pero su incidencia real como causa de amenorrea primaria se desconoce.

### Estudio de la pubertad retrasada

Los exámenes de primera línea deben ser solicitados por el médico general, ginecólogo o pediatra que atiende a la paciente, y estos tienen como objetivo descartar o confirmar una patología sospechada en la historia clínica y examen físico.

Corresponden a exámenes de laboratorio general como hemograma y marcadores de inflamación (VHS, ferritina) que se solicitan con el objetivo de excluir anemia, deficiencia de fierro, hemocromatosis, malnutrición y enfermedad inflamatoria oculta (por ejemplo, enfermedad de Crohn). Además, se sugiere un examen de orina y el perfil hepático para excluir enfermedad renal y hepática, y una evaluación del metabolismo fósforo-cálcico. Se debe descartar enfermedad celiaca, pues a veces el único signo es la talla baja o la pérdida de velocidad del crecimiento asociada a la pubertad retrasada. Dentro de las hormonas que se sugiere medir, están la prolactina y hormonas tiroideas (TSH y T4-libre). Se sugiere derivar con exámenes generales, edad ósea y una ecografía pélvica para determinar grado de estrogenización de los genitales internos.

Como parte de los estudios de segunda línea, se recomienda determinar los niveles de gondotrofinas (FSH y LH) y estradiol. Los puntos de corte que proponemos son: FSH < 10 mUI/ml para hipogonadismo hipogonadotropo o un retraso constitucional del desarrollo; FSH > 30 mUI/ml sugiere hipogonadismo hipergonadotropo y estradiol < 20-30 pg/ml sugieren hipoestrogenismo.

La resonancia magnética de la región hipotálamo hipofisaria, con cortes complementarios de los bulbos y tractos olfatorios, se recomienda cuando hay sospecha de hipogonadismo hipogonadotropo o en presencia de signos de disfunción neurológica, alteración del campo visual, polidipsia poliuria y compromiso de otros ejes endocrino (por ejemplo, deficiencia de hormona de crecimiento, diabetes insípida central, etc.). En casos de hiperprolactinemia y sospecha de lesiones expansivas o micro-macroadenomas, también se debe realizar una imagen de silla turca. Si se sospecha anosmia o hiposmia, se sugiere objetivarlo con un test de olfato, que a menudo están disponibles en el contexto de los protocolos de investigación internacionales. Si se sospecha un hipogonadismo hipergonadotropo, realizar siempre un cariotipo con recuento de 50

mitosis. En caso de cariotipo normal, hacer un estudio de premutación de X frágil o anticuerpos antiovárico.

Además, es necesario evaluar la repercusión del hipogonadismo sobre la adquisición de la masa ósea, por lo que se debe solicitar una densitometría ósea volumétrica de columna lumbar y caderas, pues esto ayudará a guiar el tratamiento de reemplazo hormonal posterior.

### **Consecuencias de la pubertad retrasada**

Es fundamental un adecuado estudio y manejo de las pacientes con pubertad retrasada o hipogonadismo, con el objetivo de evitar el hipoestrogenismo y el consecuente deterioro en la adquisición de masa ósea, tarea fundamental de esta etapa de la vida.

### **Tratamiento de la pubertad retrasada**

El tratamiento del retraso constitucional del desarrollo es tranquilizar a la paciente, explicar que es una variante normal y que es probable que la talla final esté en el cuartil inferior a la talla objetivo genética. El uso de hormona de crecimiento aún es controvertido en esta condición.

En el caso de hipogonadismo hipogonadotrófico funcional, secundario a una enfermedad crónica, se debe tratar la enfermedad de base y esperar la activación espontánea del eje hipotálamo-hipofisario-ovario. En pacientes con trastornos de la conducta alimentaria o estrés es fundamental el tratamiento multidisciplinario, con un equipo de salud mental y nutrición. En estas pacientes no se sugiere estrogenoterapia, porque no ha demostrado efectos beneficiosos sobre la masa ósea y crea una falsa sensación de mejoría al volver a presentar sangrado menstrual.

La inducción de la pubertad con esteroides sexuales tiene como objetivo el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios de la forma más fisiológica. La dosis inicial depende del estadio de Tanner de la paciente al momento de iniciar la terapia. Si la paciente nunca comenzó su desarrollo, se debe empezar con las dosis de estradiol más bajas posibles. Se debe aumentar la dosis

cada 6 meses por un período de dos años antes de iniciar la suplementación con progesterona.

Es importante evaluar la ingesta de calcio y los niveles de vitamina D en los pacientes con hipogonadismo, puesto que debido a los bajos niveles de esteroides sexuales, la densidad mineral ósea suele estar baja. Las dosis recomendadas de ingesta diaria de calcio son 1.500 mg y 800 UI de vitamina D.

### Seguimiento de la pubertad retrasada

En pacientes con retraso constitucional del desarrollo se recomienda un seguimiento cada 6 meses para evaluar el crecimiento y la progresión de los caracteres sexuales secundarios. Los exámenes adicionales dependerán de si se detiene o no, y de si se sospecha alguna patología.

En pacientes con hipogonadismo en terapia hormonal de reemplazo, el control es a los 3 meses clínico y con perfil lipídico, luego cada 4-6 meses. Los exámenes adicionales (niveles hormonales, concentración de 25 OH Vitamina D, ecografía pelviana, edad ósea, densitometría ósea) dependerán de la progresión de la telarquia y la estrogenización de los genitales externos, a menudo en forma anual.

## CONCLUSIÓN

La pubertad es un proceso complejo armónico y predecible que comienza en la vida fetal y culmina con la capacidad reproductiva del ser humano. Los eventos principales que determinan el desarrollo puberal están regulados a nivel hipotalámico. Si bien en parte está determinado en forma genética, igual está modulado por el medioambiente interno y externo. Los factores que afecten la salud de un individuo modificarán el tempo puberal, y por este motivo las variaciones que se escapan a la normalidad nos deben hacer sospechar como primera posibilidad una patología subyacente. Las variaciones patológicas de la pubertad pueden ser congénitas o adquiridas, y pueden tener un impacto variable en la salud reproductiva de la mujer. El estudio genético nos permitirá contar

con una herramienta útil de diagnóstico, sobre todo en los casos de hipogonadismo hipogonadotrófico. Muchos de los mecanismos que controlan la pubertad aún deben ser dilucidados.

### Lecturas recomendadas

- Brioude F, Bouligand J, Trabado S, Francou B, Salenave S, Kamenicky P, Brailly-Tabard S, Chanson P, Guiochon-Mantel A, Young J. Non-syndromic congenital hypogonadotropic hypogonadism: clinical presentation and genotype-phenotype relationships. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162 (5): 835-851.
- Carel JC, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008; 358 (22): 2366-2377.
- Codner E, Unanue N, Gaete X, Barrera A, Mook-Kanamori D, Bazaes R, Avila A, Cassorla F. Age of pubertal events in Chilean school age girls and its relationship with socioeconomic status and body mass index. *Rev Méd Chil.* 2004; 132 (7): 801-808.
- Chalumeau M, Hadjithanasiou CG, Ng SM, Cassio A, Mul D, Cisternino M et al. Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: validation of European evidence-based diagnosis rule. *J Pediatr.* 2003; 143 (4): 445-450.
- Chan JL, Mantzoros CS. Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa. *Lancet.* 2005; 366 (9479): 74-85.
- Donaldson MD, Paterson W. Assessment and management of delayed puberty. *Current Paediatrics.* 2000; 10: 275-283.
- Eyzaguirre FC, Iñiguez G, Lopez P, Avila A, Torrealba I, Giadrosich V, Pérez-Bravo F, Cassorla F, Codner E. Frequency of ovulatory cycles in young adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res.* 2007; 68(S4): 9.
- Frisch RE. Body fat, puberty and fertility. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 1984; 59 (2): 161-188.
- Genazzani A D, Ricchieri F, Lanzoni C, Strucchi C, Jasonni VM. Diagnostic and therapeutic approach to hypothalamic amenorrhea. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1092: 103-113.
- Golden NH, Carlson JL. The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1135: 163-178.

- Gordon CM. Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med.* 2010; 363 (4): 365-371.
- Gray SH, Ebe LK, Feldman HA, Emans SJ, Osganian SK, Gordon CM, Laufer MR. Salivary Progesterone Levels Before Menarche: A Prospective Study of Adolescent Girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95 (7): 3507-3511.
- Hernandez MI, Unanue N, Gaete X, Cassorla F, Codner E. Age of menarche and its relationship with body mass index and socioeconomic status. *Rev Méd Chil.* 2007; 135 (11): 1429-1436.
- Krsmanovic LZ, Hu L, Leung PK, Feng H, Catt KJ. The hypothalamic GnRH pulse generator: multiple regulatory mechanisms. *Trends Endocrinol Metab.* 2009; 20 (8): 402-408.
- Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Warenik-Szymankiewicz A, Genazzani AR. Functional hypothalamic amenorrhea: current view on neuroendocrine aberrations. *Gynecol Endocrinol.* 2008; 24 (1): 4-11.
- Merino PM. Amenorrea primaria en la adolescente y pronóstico de fertilidad. En A. Mackenna, Reproducción humana e Infertilidad. Santiago, Chile: Editorial Mediterráneo, 2013: 151-159.
- Merino PM. Trastornos endocrinos de la pubertad en la niña y adolescente. *Rev Méd Clín Condes.* 2013; 24 (5): 857-865.
- Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr.* 1995; 127 (1): 47-52.
- Oliveira LM, Seminara SB, Beranova M, Hayes FJ, Valkenburgh SB, Schipani E et al. The importance of autosomal genes in Kallmann syndrome: genotype-phenotype correlations and neuroendocrine characteristics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (4): 1532-1538.
- Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (4): 1424-1429.
- Rothman MS, Wierman ME. Female hypogonadism: evaluation of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Pituitary.* 2008; 11 (2): 163-169.
- Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev.* 1998; 19 (5): 521-539.
- Sepúlveda C, Mericq V. Mecanismos reguladores de la pubertad normal y sus variantes. *Rev Méd Clin Condes.* 2011; 22 (1): 27-38.
- Sisk CL, Foster DL. The neural basis of puberty and adolescence. *Nat Neurosci.* 2004; 7 (10): 1040-1047.
- Timmreck LS, Reindollar RH. Contemporary issues in primary amenorrhea. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003; 30(2): 287-302.

## Capítulo 42

# SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO E HIPERANDROGENISMO

RODRIGO MACAYA P.

## CONCEPTOS GENERALES

Hiperandrogenismo se refiere a la excesiva producción de andrógenos o una sensibilidad aumentada del folículo piloso a los andrógenos circulantes. Algunos hombres y mujeres presentan también una mayor conversión de andrógenos débiles de concentración plasmática inicialmente normal a andrógenos potentes a través de un aumento de la actividad de la 5 alfa-reductasa.

En la mujer, las fuentes potenciales de andrógenos son los ovarios, la glándula suprarrenal, el uso de andrógenos exógenos o de otros medicamentos con potencial androgénico (Tabla 42-1).

A nivel ovárico son fuente anormal de andrógenos lo observado en el síndrome de ovario poliquístico, un teratoma, un tumor de células de Sertoli y Leydig o un tumor de células hilares. A nivel suprarrenal las posibles patologías son una hiperplasia suprarrenal congénita, un adenoma suprarrenal o un síndrome de Cushing. Cuando hablamos de fuentes potenciales iatrogénicas, se consideran el uso de danazol, de la metiltestosterona u otros anabólicos.

Cuando uno enfrenta a la paciente que tiene un aumento clínico de los niveles de andrógenos expresados con mayor frecuencia por hirsutismo o acné, las patologías más frecuentes a considerar son de ovario y suprarrenal. En ambos órganos uno puede encontrar patologías funcionales o tumorales. Lo más común de encontrar es la patología funcional del ovario, es decir, el síndrome

**Tabla 42-1.** Causas más frecuentes de hiperandrogenismo en la mujer en edad fértil (funcional versus tumoral)

	Funcional	Tumoral
Ovario	SOP	Tecoma
Suprarrenal	HSC-NC	Adenoma

de ovario poliquístico (SOP); sin embargo, en forma mucho menos habitual se puede observar una patología tumoral ovárica y entre ellas la más frecuente es el tumor de células de la teca (o tecoma). A nivel suprarrenal, la patología funcional característica que produce exceso de andrógenos es la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSC-NC), expresada por lo habitual durante la adolescencia. Con mucho menos frecuencia, existen los tumores suprarrenales productores de andrógeno (adenomas suprarrenales).

En general, las patologías funcionales como el síndrome de ovario poliquístico y la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica son de instalación lenta, se manifiestan por hirsutismo en distintos grados y rara vez están asociados a virilización, es decir, a un aumento de la masa muscular, voz ronca o hipertrofia de clítoris. Las patologías tumorales como el tecoma y el adenoma suprarrenal son mucho menos comunes, de rápida expresión

clínica y en general el hirsutismo es más severo y muy progresivo. La virilización es más habitual en estas condiciones.

## SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

El síndrome de ovario poliquístico sigue siendo hoy una entidad en la que por definición constituye un conjunto de síntomas o signos en los cuales en una manifestación completa se observa anovulación crónica, hiperandrogenismo clínico o de laboratorio, y una imagen ecográfica pelviana en la que hay múltiples folículos en la periferia del ovario.

El síndrome de ovario poliquístico fue descrito por Irving Freiler Stein (1887-1976) y Michael Leo Leventhal (1901-1971) en el Congreso de la Sociedad Estadounidense de Ginecología y Obstetricia, en 1934. Stein y Leventhal iniciaron sus trabajos en la Northwestern University en Chicago. Stein y Leventhal describieron el síndrome caracterizado por amenorrea, infertilidad y hirsutismo asociado a obesidad y ovarios poliquísticos descritos en la laparotomía. En la anatomía patológica de los ovarios, se observaba un aumento del tamaño de los mismos, engrosamiento de la túnica albugínea y microquistes periféricos.

Como concepto general, el síndrome de ovario poliquístico es sinónimo de hiperandrogenismo ovárico funcional. Sigue siendo una de las alteraciones endocrinológicas más frecuentes en la mujer en edad fértil. Su prevalencia varía dependiendo de los grupos étnicos, pero es alrededor de entre 7% y 10%.

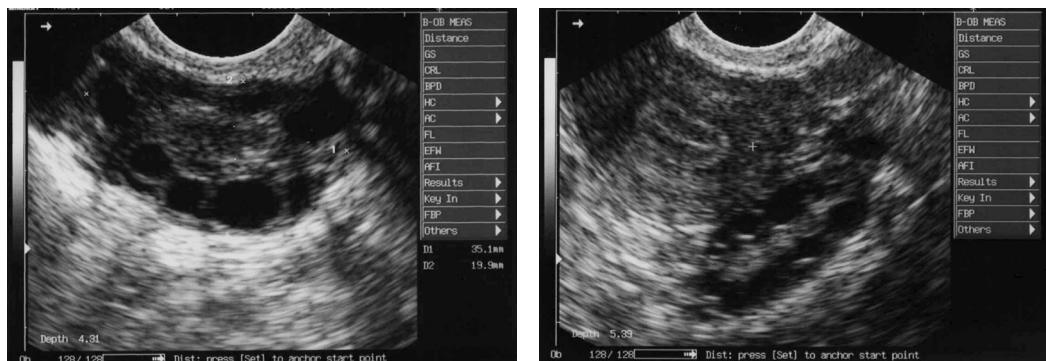
En la definición del síndrome de ovario poliquístico, hay que considerar un amplio espectro de anomalías. Las más importantes son el hiperandrogenismo y la anovulación crónica, pero hay que considerar que esta puede ir asociada a múltiples disfunciones endocrinas metabólicas. El diagnóstico incluye la exclusión de otras patologías que produzcan hiperandrogenismo u oligomenorrea, por ejemplo una enfermedad

suprarrenal, tiroidea o hipofisaria que produzca la anovulación, o tumoral ovárica o suprarrenal.

### Definición

Después de la descripción hecha por Stein y Leventhal, en 1990, con los fines de iniciar una investigación en el que todos los participantes se refirieran a una misma patología, Andrea Dunaif, con el patrocinio del National Institutes of Health, redefinió el síndrome de ovario poliquístico como aquella mujer en edad fértil que presenta oligoanovulación, asociada a un hiperandrogenismo clínico o de laboratorio, sin la presencia de otras patologías que causen oligoanovulación como un hipotiroidismo o hiperprolactinemia, o de hiperandrogenismo; por ejemplo, un tecoma o una hiperplasia suprarrenal congénita. En esta definición se excluyó la morfología de los ovarios. Con posterioridad, en el 2003, en Róterdam, la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Endocrinología llegaron a un consenso en una nueva definición o criterios para el síndrome de ovario poliquístico (“Criterios de Róterdam”).

Esta vez, además de observar una oligoanovulación e hiperandrogenismo, debía considerarse la evaluación de la morfología de los ovarios en el ultrasonido, es decir, la presencia de ovarios poliquísticos. Se mantuvo la exclusión de otras causas responsables de oligomenorrea e hiperandrogenismo. En este consenso, para hacer el diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico es necesario que la paciente presente al menos dos de estos tres criterios: oligomenorrea, hiperandrogenismo y morfología de ovarios poliquísticos. Asimismo se agrega en este consenso que existe una amplia penetración familiar de esta patología, con lo cual se considera la posibilidad de que el síndrome de ovario poliquístico tenga características hereditarias. El problema de este consenso es que en la eventualidad uno podría excluir aquellas pacientes con oligoanovulación de origen hipotalámico, ya que algunas mujeres con morfología de ovarios poliquísticos en el

**Figura 42-1.** Imagen de ovario poliquístico en el ultrasonido de una mujer con SOP

ultrasonido pueden ser normales hasta en 30% de la población. Por último, la Sociedad de Excesos de Andrógenos, liderada por Ricardo Azziz, plantea el 2006 que está de acuerdo con los criterios de Róterdam, pero agrega que en realidad las pacientes con síndrome de ovario poliquístico siempre debieran tener hiperandrogenismo clínico o de laboratorio. Azziz se refiere a que la paciente con hiperandrogenismo, como eje central del síndrome, asociado a oligoanovulación o a una ecografía con morfología de ovarios poliquísticos o a las dos cosas, será quien presente un síndrome de ovario poliquístico.

En relación a los criterios ecográficos para el diagnóstico de morfología de ovario poliquístico se considera aquella imagen ecográfica hecha en fase folicular temprana y que, sin mediar el uso de anticonceptivos, presente en alguno de sus dos ovarios en un solo corte ecográfico, más de 12 folículos que midan entre 2 y 9 mm o volumen ovárico mayor a 10 ml en cualquiera de los dos ovarios (Figura 42-1).

Cuando se consideran los distintos criterios establecidos por Stein y Leventhal, o los del National Institutes of Health en 1990, o los criterios de Róterdam del 2003, se observa que hay pacientes que pueden tener una parte o la globalidad de todo el síndrome, haciendo posible distintos fenotipos del mismo síndrome, lo que dependerá del criterio utilizado.

## Manifestaciones clínicas

En el cuadro clínico del síndrome por lo habitual las manifestaciones aparecen en el período perimenárquico. Las pacientes debutan con oligomenorrea (con menor frecuencia con amenorrea secundaria), metrorragia disfuncional y raramente una amenorrea primaria o adrenarquia prematura. Si se solicita, se observan niveles plasmáticos de progesteronas de características anovulatorias.

En general, la oligomenorrea obedece a que al inicio existe un desarrollo folicular, aunque este no es completo hasta la eclosión del folículo. No existe continuidad con una fase lútea, al no observar un pico de hormona luteinizante que llegue a producir la ruptura del folículo. Como estas pacientes tienen fase folicular, aun cuando es de mala calidad y tienen un folículo que crecen de manera consecutiva uno después de otro, las concentraciones plasmáticas de estradiol casi siempre son crecientes. Como no hay progesterona circulante, porque no tienen fase lútea, a nivel endometrial se observará un crecimiento progresivo del mismo, el cual, por alteración de su arquitectura, se descamará en forma desordenada cada dos, tres o más meses, lo que conocemos como “metrorragia disfuncional” y no un proceso de menstruación normal, secundario a la disminución de la progesterona circulante al final de la fase lútea.

**Figura 42-2. Acantosis nigricans**

Aumento del grosor y pigmentación oscura de la capa de queratina en la piel de los pliegues. Note que esta mujer además presenta aumento del vello facial y acné.

**Figura 42-3. Acrocordon**

Lesión solevantada característica observada en pacientes con resistencia a la insulina de larga data. Nótese también en esta foto la Acantosis Nígricas en el pliegue del cuello.

La expresión clínica de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico se manifiesta de distintas maneras. Habrá mujeres en edad fértil que por la alteración en su ovulación, consultará por infertilidad; sin embargo, otras, las que no buscan embarazo, pueden consultar por alteraciones en la frecuencia de su ritmo menstrual, metrorragia disfuncional o hipermenorrea ocasional; un grupo de pacientes pueden consultar en dermatología por las secuencias secundarias al hiperandrogenismo como son el acné, seborrea, hirsutismo y alopecia androgénica. Hasta 80% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico se asocia a sobrepeso u obesidad. Como asociación frecuente, 50% de las pacientes además presentarán resistencia a la insulina, es decir, que para mantener los niveles de glucosa plasmática normal requerirán mayores concentraciones de insulina circulante.

Es interesante observar que si se evalúan los niveles plasmáticos de andrógenos en mujeres que solo presentan obesidad ( $IMC > 30$ ), sin asociación a hirsutismo o acné, y con ciclos

regulares ovulatorios, una proporción mayor de estas mujeres obesas tendrá niveles más altos de andrógenos circulantes que las con peso normal. En esta misma línea, las mujeres que presentan hiperandrogenemia también muestran índices de resistencia a la insulina mayores a las que no tienen niveles aumentados de andrógenos plasmáticos (Macaya & Dunaif, 2007).

Los niveles aumentados de insulina plasmática por lo habitual se expresa por la presencia de *Acantosis nigricans*, una hipertrofia de la capa de queratina de la piel en zona del cuello, axilas y periné. Esta pigmentación oscura en general persiste en el tiempo y no regresa de modo espontáneo. Otra manifestación de resistencia a la insulina es la presencia del acrocordón (Figuras 42-2 y 42-3).

### Ultrasonido y morfología de ovarios poliquísticos

El ultrasonido en síndrome de ovario poliquístico usa criterios descritos en el consenso de Róterdam para la definición y no la impresión general de

un ovario con múltiples folículos. Los criterios para definir la morfología de ovario poliquístico son: presencia de 10 o más folículos de menos de 10 mm, o un volumen ovárico mayor a 10 cm<sup>3</sup>. Estas características deben buscarse en una fase folicular temprana, en cualquiera de los dos ovarios (basta con uno de ellos), en pacientes que no usen anticoncepción hormonal. Sin embargo, hasta 30% de las mujeres sanas pueden presentar este tipo de imagen en el ultrasonido. Este porcentaje aumenta aún más en la adolescencia. Por lo mismo es importante recalcar que la ecografía con morfología de ovario poliquístico por sí sola no hace el diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico.

En relación a la ecografía, todavía existe discusión y puntos conflictivos cuando uno evalúa el pensamiento de las sociedades estadounidense y europea de reproducción humana. Sabemos que 30% de las mujeres sin patología tienen ecografía con morfología de ovario poliquístico; entre 20% y 30% de las pacientes con desórdenes de alimentación también tienen morfología de ovario poliquístico y por lo tanto pueden presentar reglas irregulares en relaciones al trastorno alimentario; entre 30% y 50% de las pacientes con hiperprolactinemia, amenorrea hipotalámica o hiperplasia suprarrenal congénita igual tienen morfología de ovario poliquístico. Las adolescentes desarrollan morfología de ovario poliquístico en forma transitoria y en forma fisiológica pueden presentar aumento en los niveles de andrógenos.

### Evaluación de andrógenos plasmáticos

Cuando hablamos que existe un aumento de los andrógenos circulantes, se hace necesario conocer la mejor manera de evaluar o medir su concentración en el plasma. Los andrógenos circulantes pueden ser evaluados de distintos modos. Pero primero hay que comprender que gran parte de la testosterona circula unida con firmeza a la globulina fijadora de las hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés), otra gran proporción circula unida débilmente a la albúmina y solo una parte muy pequeña circula

en forma libre (testosterona libre) aunque es la porción que más interesa, pues es la que actúa a nivel del receptor. Es interesante el concepto de testosterona biodisponible y hace referencia a la suma de la testosterona libre, más aquella débilmente unida a la albúmina, la cual en cierta medida también puede estar disponible para actuar con el receptor.

En el laboratorio es posible medir la concentración de testosterona total, testosterona libre, testosterona biodisponible, el índice de andrógenos libres, de androsterona sulfato y otros.

Hoy, en los mercados de los laboratorios existe una disponibilidad para medir testosterona total y testosterona libre, pero aquí es importante aclarar algunos detalles. En general, la testosterona total es evaluada en la mayoría de los laboratorios en mg/dl o mg/ml, o también nanomoles/l. La confianza que uno deba tener en estos resultados por lo común es buena; sin embargo, para testosterona libre, la que por lo habitual en la mayoría de los laboratorios nacionales y extranjeros se miden por radioinmunoanálisis (RIA), la sensibilidad y especificidad ofrecida por este método casi siempre es muy mala. Como consejo no debiera entonces usarse testosterona libre para medir los andrógenos circulantes cuando esta se hace por radioinmunoanálisis. Otro método de medir testosterona libre es la que se hace por diálisis, aunque este método es muy poco usado en laboratorios, por su mayor costo y el mayor tiempo que demora su resultado.

Al conocer la concentración plasmática de testosterona total, de SHBG y de albumina, así como la constante de asociación entre testosterona, SHBG y testosterona-albúmina, entonces también podrá calcular los niveles de testosterona libre (testosterona libre calculada). Existen fórmulas para el cálculo de testosterona libre y de testosterona biodisponible. En la práctica clínica, sin embargo, el índice de andrógenos libres (IAL) ha sido de mayor utilidad como forma indirecta de estimar la concentración de testosterona libre. Este índice solo considera en su fórmula los niveles de testosterona total y los niveles de SHBG,

asumiendo que la mayoría de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tiene niveles de albúmina similares. Para el cálculo del índice de andrógenos libres hay que considerar la testosterona total, expresada en nanomoles por litro, dividido por la SHBG expresada en la misma unidad. El resultado de la división hay que multiplicarlo por 100. El valor normal es menor a 4,5. Existe un consenso en la dificultad para evaluar los niveles de andrógenos, en parte por la pulsatilidad de la secreción de los andrógenos, su variabilidad circadiana, la variabilidad de andrógenos en relación al ciclo menstrual, el efecto de la obesidad en los andrógenos, el efecto de la raza en los niveles de andrógenos y los métodos de laboratorios poco precisos o de alto costo, como por ejemplo la medición de testosterona libre por radioinmuanoanálisis. Entonces vale la pena preguntarse cuál es el rango normal. En un trabajo publicado por Hans y Jansen, en el que se comparan las distintas metodologías para evaluar los andrógenos con los síntomas que la paciente realmente presentaba, observaron que la testosterona biodisponible y el índice de andrógenos libres tenían simultáneamente la mayor sensibilidad y especificidad para la detección del hiperandrogenismo (curva ROC). Esto avala el uso del índice de andrógenos libres en la práctica clínica.

Además del laboratorio, el hiperandrogenismo puede ser evaluado en forma clínica a través de la cuantificación del hirsutismo o acné. En algunas series en las que se evalúa este punto en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, se refieren al hiperandrogenismo clínico como presente hasta en 70% de ellas; en otras entre 10% y 20%. Probablemente la variación dependerá del grupo étnico en estudio, con expresión genética diferente de la cantidad de folículos pilosos en su piel. Desde el punto de vista clínico, se ha ocupado el score de Ferriman-Galway modificado para la evaluación del hirsutismo. Considera la cantidad de pelo observado en nueve zonas: labio superior, mentón, zona pectoral alta, zona abdominal alta y baja, espalda alta y baja, muslos y brazos. Cada zona tiene un puntaje de 1 a

4, siendo 1: sin pelos terminales y 4: con pelo terminal grueso. Aquella paciente en que en la sumatoria de las zonas tiene un *score* mayor a 6 u 8, dependiendo del autor, tendrá hirsutismo. Similar al *score* de Ferriman-Galway, existen formas de cuantificación del acné, seborrea o alopecia de tipo androgenético.

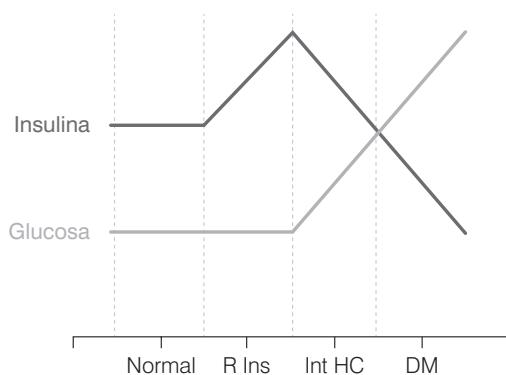
### Riesgos a largo plazo

Los riesgos a largo plazo relacionados de modo directo con el síndrome de ovario poliquístico derivan del hiperestrogenismo relativo que comentamos con anterioridad, el cual al no contraponerse con progesterona por ausencia de fases lúteas, incide en que el endometrio crezca en forma no proporcionada, aumentando el riesgo de cáncer estrógenos dependientes como en el caso del endometrio y mama. Aunque la explicación tiene lógica falta de evidencia clínica dura que sustente este punto, hay datos conflictivos en series pequeñas, pero la evidencia existente es indirecta y deriva de investigaciones moleculares. Un estudio clínico pequeño realizado en mujeres con infertilidad reporta un riesgo relativo nueve veces mayor de cáncer de endometrio. Un punto de conflicto es que el cáncer de endometrio por lo habitual está asociado a la obesidad. Aquellos países con prevalencia de obesidad tienen tasas mayores de cáncer de endometrio. Por lo tanto, no está claro si el cáncer de endometrio está asociado al síndrome de ovario poliquístico por sí solo o a la obesidad que estas pacientes presentan.

Una hiperinsulinemia crónica condiciona un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2, factores de riesgo cardiovascular, dislipidemia e hipertensión arterial crónica. La dislipidemia de estas mujeres se caracteriza por tener triglicéridos elevados y HDL bajas. Lo anterior hace que hasta 30% de ellas tengan un síndrome metabólico (Figura 42-4).

No se conoce la causa originaria del síndrome de ovario poliquístico, pero esta parece ser multifactorial y con alguna base genética. Una de las características observadas en estas pacientes es una hipersecreción basal de hormona luteinizante, comparada con la hormona

**Figura 42-4.** Historia natural de una paciente que finalmente presenta una diabetes tipo II



Inicialmente existe un período de normoglicemia con insulina en niveles también normales. Durante el período de Resistencia a la insulina se mantiene una normoglicemia a expensas de niveles elevados de insulina. R Ins: resistencia a la insulina; Int HC: intolerancia a hidratos de carbono; DM: diabetes mellitus.

foliculoestimulante. Esta característica se describe en la mayoría de las pacientes, pero no en todas y no se considera como criterio de diagnóstico. La hormona luteinizante en exceso aumentaría la vía de conversión del colesterol a progesterona y luego en testosterona a nivel de la teca en el folículo en desarrollo. La saturación de la enzima aromatasa en la granulosa hace que no se logre la conversión de toda la testosterona en estrógeno, al parecer empeorado aún más por los altos niveles de insulina circulante. Hasta 50% o más de estas mujeres tienen una secreción aumentada de los niveles de insulina. De ambas características (testosterona e insulina en exceso) no se sabe cuál es primero, pero sabemos que estas dos son preponderantes en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico y el aumento de una condiciona el aumento de la otra. Adicionalmente, 80% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen sobrepeso u obesidad. El exceso de tejido adiposo con su propia aromatasa condiciona una mayor conversión periférica de androstenediona de origen suprarrenal a estrona, estrógeno débil

que a nivel hepático se convierte en 17-beta-estadiol más potente. Esto contribuye al hiperestrogenismo relativo característico del síndrome de ovario poliquístico. El exceso de insulina también contribuye a nivel hepático a producir una disminución de la proteína transportadora de asteroides sexuales SHBG, lo que a su vez incide en una mayor cantidad de testosterona libre circulante.

El síndrome de ovario poliquístico sigue siendo un “síndrome”, es decir, un conjunto de síntomas y signos comunes que producen consecuencias, y las mujeres con él tienen consecuencias comunes al no ser tratadas. Al menos 30% de ellas puede presentar síndrome metabólico, se observa mayor incidencia de dislipidemias, obesidad, intolerancia a la glucosa, diabetes, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad tromboembólica, disfunción endotelial, aumentan los cánceres de estrógenos dependientes como el cáncer de endometrio y el cáncer de mama. Existen publicaciones que demuestran un aumento en el número de cáncer de ovario, apnea obstructiva del sueño y complicaciones obstétricas como mayor incidencia de diabetes mellitus gestacional, síndrome hipertensivo del embarazo y aborto.

Al comparar a las mujeres con síndrome de ovario poliquístico con su grupo control, se observa que las primeras, además de tener mayor incidencia de síndrome metabólico, este será más frecuente aún a mayor edad. El riesgo relativo para infartos agudos al miocardio también crece entre 6 y 7 veces más, hay aumento de ateromatosis coronaria y carotidea, hay incremento en las calcificaciones coronarias, las pacientes tienen marcadores de riesgo aumentados para enfermedades coronarias como el PAI o PCR. Asimismo, se ha observado que estas pacientes tienen mayor disfunción endotelial y en relación a las dislipidemias, muestran una disminución en los niveles de HDL, aumento en los niveles de LDL y en los niveles de triglicéridos, tanto en pacientes obesas como delgadas. La LDL tipo C, la que es la más aterogénica, es la que más aumenta en este tipo de mujeres.

En el grupo de pacientes con síndrome de ovario poliquístico, hasta 80% de ellas tiene sobrepeso u obesidad. Ambos, síndrome de ovario poliquístico y obesidad, están asociados a una mayor incidencia de intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes mellitus tipo 2. La intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con síndrome de ovario poliquístico fue ya descrita en 1921. La intolerancia a los hidratos de carbono y su progresión a diabetes mellitus tipo 2 aumenta en una razón de 8,7% por año.

## ENFOQUE TERAPÉUTICO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Con frecuencia el síndrome de ovario poliquístico es diagnosticado durante los primeros años de edad reproductiva. Su causa no está establecida, pero existe alguna evidencia que pueda tratarse de una alteración genética, lo que concuerda con su clara agregación familiar.

La presencia de este síndrome puede traer consigo diferentes consecuencias durante los años fériles como también durante la etapa post-reproductiva. En cada etapa será necesario evaluar cuál es la mejor manera de abordar el tratamiento de la irregularidad menstrual, hirsutismo, acné, contracepción, infertilidad, complicaciones durante el embarazo, síndrome metabólico, salud cardiovascular, riesgo de diabetes y cáncer.

Su manejo terapéutico debe lograrse a través de un enfrentamiento holístico que incluya la colaboración de ginecólogos, endocrinólogos, dermatólogos y toda especialidad médica necesaria en el tratamiento de las alteraciones metabólicas observadas en el síndrome de ovario poliquístico. Al no conocer la causa de este síndrome, el tratamiento buscará la remisión de los síntomas a través de incentivar un estilo de vida saludable, reducción del peso corporal cuando está alterado, ejercicio aeróbico frecuente y con monodrogas que logren la mejoría de la mayoría de los síntomas, aun cuando a veces esto no siempre se cumple.

Solo para efecto de orden en el desarrollo del capítulo, se ha dividido el tratamiento de los síntomas del síndrome de ovario poliquístico por separado.

### Irregularidad menstrual

La irregularidad menstrual está con frecuencia asociada a la oligoanovulación y por consecuencia a la oligomenorrea. Sin embargo, las mujeres con síndrome de ovario poliquístico pueden ovular de modo espontáneo, y si bien la frecuencia con que ello ocurre es desconocida, se han reportado tasas de ovulación de hasta 32% de los ciclos, característica ya descrita por Stain y Leventhal en su manuscrito original. La oligomenorrea o la amenorrea, así como también la obesidad, están más asociadas con una disminución de la fertilidad. Cuando el objetivo es tratar la disfunción ovulatoria y lograr una ovulación sincrónica con el desarrollo endometrial con un fin reproductivo, se usarán inductores de ovulación como el citrato de clomifeno o gonadotropinas exógenas. En aquellas mujeres que por otro lado no buscan un tratamiento con fines reproductivos, el enfrentamiento terapéutico de esta irregularidad menstrual deberá ir dirigido a lograr la descamación periódica del endometrio. De no hacerlo la mujer se mantendrá eventualmente expuesta a presentar una metrorragia disfuncional y al riesgo de desarrollar alteraciones morfológicas del endometrio. La asociación entre cáncer de endometrio secundaria a una exposición prolongada a estrógenos no opuesta por progesterona y síndrome de ovario poliquístico ha sido establecida por varias décadas. Períodos "intermenstruales" más prolongados se correlacionan con un grosor endometrial mayor y una mayor incidencia de hiperplasia endometrial en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

La oligoanovulación o anovulación es bastante común durante la adolescencia. Los ciclos menstruales son largos e irregulares durante el primer año posterior a la menarquía y lograr un patrón regular puede ser un proceso lento. Las adolescentes con síndrome de ovario poliquístico

muestran una incidencia de oligomenorrea de 43% y de amenorrea de 28%, y aunque este patrón menstrual irregular puede ser parte del proceso normal de maduración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, de igual manera requiere atención. De modo contrario, a medida que se avanza en edad, la mujer con síndrome de ovario poliquístico tiende a presentar una mayor regularidad de sus ciclos. La mayoría de los estudios muestran que cuando existe un perfil endocrino más alterado, con habitualidad se observa más irregularidad menstrual. Mujeres con síndrome de ovario poliquístico y amenorrea constituyen el grupo con la mayor severidad de alteraciones endocrinas: son más hiperandrogénicas, tienen mayor nivel de hormona luteinizante y de cortisol, menores niveles de la globulina fijadora de las hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés) y presentan más hiperinsulinemia. Mientras mayor sea la irregularidad menstrual, también existe más asociación con obesidad y alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono. Las pacientes con amenorrea muestran mayores niveles plasmáticos de hormona antimülleriana (AMH) y un mayor conteo de folículos antrales comparado con aquellas que presentan síndrome de ovario poliquístico y oligomenorrea.

La descamación periódica del endometrio disminuirá de modo considerable los riesgos de metrorragia disfuncional, hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio. Las mujeres mayores de 35 años con anovulación recurrente, las menores de 35 años con factores de riesgo para cáncer de endometrio y las mujeres con metrorragia que no responden a tratamiento médico deben ser evaluadas con una biopsia de endometrio. Una hiperplasia endometrial sin atipia puede ser tratada con progesterna cíclica o continua. Aquellas pacientes con una hiperplasia endometrial con atipia o adenocarcinoma debieran ser referidas a un gineco-oncólogo para su tratamiento. Descartada una causa orgánica que explique el sangrado o metrorragia, el tratamiento de la oligomenorrea debe ser realizado con progesterona (ejemplo, medroxiprogesterona, progesterona micronizada) o

anticonceptivos hormonales combinados. Cuando la irregularidad menstrual en una paciente con síndrome de ovario poliquístico se asocia a resistencia a la insulina, el uso de metformina puede mejorar la ciclicidad menstrual.

## Hirsutismo y acné

Múltiples alternativas terapéuticas han sido consideradas para el tratamiento del hiperandrogenismo en el síndrome de ovario poliquístico, aunque todas ellas requieren las medidas generales del tratamiento, como son un estilo de vida saludable, control del sobrepeso u obesidad, y manejo de la resistencia a la insulina. Algunas de las manifestaciones del hiperandrogenismo en el síndrome de ovario poliquístico son el hirsutismo, acné, seborrea y alopecia androgénica. Para evaluar la severidad del hirsutismo, la mayoría de los clínicos e investigadores en la actualidad usan el puntaje modificado de Ferriman-Gallwey propuesto por Hatch en el 2010. Un valor de corte mayor o igual a 8 define hirsutismo, basado en que solo el 4,3% de las mujeres en edad fértil estudiadas en el Reino Unido por Ferriman y Gallwey tenían un puntaje mayor o igual a 8 entre las nueve áreas descritas en el puntaje modificado por Hatch. Cuando se propone un tratamiento para el hirsutismo, en el contexto de un síndrome de ovario poliquístico, supone que ya se han descartado otras causas de hiperandrogenismo como una hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos ovárico o suprarrenal, o un hirsutismo idiopático. El hirsutismo por sí mismo es un signo clínico y no es una enfermedad. Su presencia no necesariamente requiere tratamiento, a pesar de que la percepción que una mujer tiene de este signo, independiente de su severidad, puede tener un profundo efecto adverso sobre su bienestar psicológico. Según el español Héctor Escobar-Morreale, investigador del Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, en Madrid, los objetivos del correcto manejo del hirsutismo son disminuir el hirsutismo propiamente tal y las complicaciones reproductivas asociadas, prevenir o tratar las posibles

alteraciones metabólicas y, si es posible, tratar la causa subyacente. Es importante aclarar que el tratamiento probablemente nunca será curativo, por lo que entonces deberá ser permanente, y el efecto de las drogas no será evidente sino hasta varios meses de su uso. El tratamiento deberá tomar en cuenta las características y expectativas de cada paciente y que este debe ser monitoreado por un médico experto en el tema. Las medidas cosméticas como la depilación láser son en general efectivas en controlar el pelo terminal en las áreas más expuestas.

Por otro lado, el tratamiento farmacológico es el más utilizado cuando se trata de un hirsutismo leve a moderado, difuso, presente en las áreas sensibles a andrógenos. La modificación del estilo de vida es, en el síndrome de ovario poliquístico, siempre la primera medida a tomar, en la cual debe considerarse el aumento en la actividad física y el control nutricional, lo que será fundamental en el manejo del exceso de andrógenos y protección cardiovascular. Sin embargo, aunque los estudios muestran que efectivamente con estas medidas se logra una reducción en los niveles de testosterona libre y un incremento en los niveles de SHBG, el efecto clínico sobre el hirsutismo es leve a moderado. No obstante lo anterior, es claro el efecto favorable que el cambio de estilo de vida tiene sobre el perfil metabólico de una mujer con síndrome de ovario poliquístico.

Las medidas farmacológicas utilizadas en el tratamiento del hirsutismo están limitadas a aquellas pacientes que no buscan fertilidad. Cuando se utilizan medidas farmacológicas la respuesta individual al tratamiento puede ser variable, lo que sumado al mínimo de los trabajos que evalúan su eficacia, es difícil establecer una escala relativa de la potencia de cada una de ellas. Los anticonceptivos hormonales orales siguen siendo la línea farmacológica principal en el enfrentamiento terapéutico del hiperandrogenismo que produce hirsutismo o acné. Los anticonceptivos combinados que usan etinil-estradiol y progestágenos de la familia de los 17-alfahidroxiesteres,

ofrecen una acción antiandrogénica principalmente por inducción hepática de la síntesis de proteína ligante de los esteroides sexuales, también conocida como globulina fijadora de las hormonas sexuales, y por consecuencia una disminución de los niveles de testosterona libre circulante, en algunos casos hasta bajo el límite normal para una mujer adulta, así como también un efecto directo sobre la actividad de la 5-alfa-reductasa en la piel de la mujer con hirsutismo (efecto antiandrogénico de progestinas derivadas de los 17-alfahidroxiesteres), además de un efecto antigonadotrófico significativo que al final reduce la producción ovárica de andrógenos. El efecto de las progestinas 17-alfahidroxiesteres derivadas más conocidas son: el de la ciproterona, clormadinona y drosipronona, esta última relacionada con la espironolactona, las que tienen una acción antiandrogénica a través de los mecanismos antes descritos, pero con un efecto mineralocorticoideo diferente para cada una de ellas. Cuando se comparan los anticonceptivos 19-norderivados de segunda (levonorgestrel) y tercera generación (gestodeno, norgestimato y desogestrel) con aquellos 17-alfahidroxiestero derivados (ciproterona, clormadinona y drosipronona) en su efecto antiandrogénico, es difícil establecer una diferencia que sea significativa, ya que la principal acción antiandrogénica de todos ellos está mediada por el gran aumento en los niveles circulantes de la SHBG, más su efecto antigonadotrófico que reduce la producción ovárica de andrógenos, todo lo cual disminuye los niveles circulantes de testosterona libre. Sin embargo, el levonorgestrel puede competir con la testosterona en su locus en la SHBG, paradójicamente aumentando los niveles de testosterona libre, lo que explica que algunas pacientes que usan levonorgestrel puedan empeorar algunos signos de hiperandrogenismo. Por otro lado, los progestágenos 17-alfahidroxiestero derivados usados en los anticonceptivos no solo no compiten por el locus de la testosterona en la SHBG, sino que además, como se dijo anteriormente, pueden tener una acción antiandrogénica a

través de la inhibición de la 5-alfa-reductasa en el folículo piloso.

Cuando se analizan aquellos anticonceptivos con progestinas de tercera generación, no se observa una asociación con los efectos metabólicos desfavorables observados en los de segunda generación, teniendo incluso efectos benéficos en el perfil lipídico, aun también en aquellas pacientes obesas con síndrome de ovario poliquístico y resistencia a la insulina. Por otro lado, en aquellos anticonceptivos de tercera generación se puede observar un pequeño incremento en la presión arterial y, en especial entre las fumadoras, es más notorio un efecto deletéreo en la coagulación, con un incremento en el riesgo de tromboembolismo venoso no fatal, comparado con aquellas de segunda generación que contienen progestinas más androgénicas (Figura 42-5).

Cuando se compara el efecto sobre el hiperandrogenismo clínico de los anticonceptivos que contienen etinil-estradiol (EE) 30 µg + drospirenona (DRSP) 3 mg y EE 20 µg + clormadinona (CMA) 2 mg, administrado por 6 meses, ambos son efectivos en el tratamiento del acné moderado o severo. Se observa una mejoría en la piel y en los parámetro hormonales con ambos tratamientos, aunque la combinación EE/DRSP muestra un efecto más potente sobre el acné y la seborrea. Esta superioridad puede estar relacionada con una propiedad antiandrogénica mayor de la drospirenona. Así, la drospirenona y clormadinona, ciproterona y espironolactona tienen un efecto antiandrogénico, aunque el

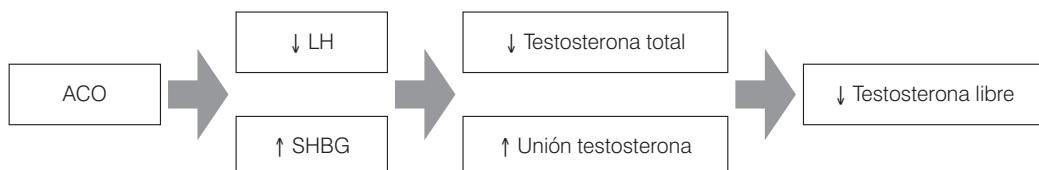
efecto antiandrogénico de la drospirenona es mayor que el de la clormadinona, mientras que el de la drospirenona es un tercio del de la CPA.

En forma paralela a la disminución del hirsutismo, los anticonceptivos orales ofrecen un efecto contraceptivo necesario cuando se usan otros antiandrógenos con potencial efecto teratogénico y son útiles en regular los períodos de sangrado menstrual, lo cual a su vez reduce el riesgo antes mencionado de hiperplasia endometrial.

Varias trabajos controlados aleatorizados avalan el uso de drogas antiandrogénicas en el tratamiento del hirsutismo. Las más conocidas son la flutamida (125 mg/día), finasteride (5 mg/día) y espironolactona (100 mg/día). Todas ellas disminuyen el hirsutismo, produciendo un pelo de diámetro menor, así como un puntaje en la evaluación de Ferriman-Galleway y en la autoevaluación de las pacientes también menor. Cuando además se combina con flutamida, finasteride o espironolactona con anticonceptivos hormonales orales se observa un efecto positivo en el tratamiento del hirsutismo mayor que el de los anticonceptivos solos. Sin embargo, cuando se comparan estas drogas antiandrogénicas entre sí, aún no existe suficiente información para establecer cuál de ellas es más potente y cuál menos, además de no parecer tener un efecto dosis dependiente sobre el hirsutismo.

Debe enfatizarse que cualquiera de estas tres drogas antiandrogénicas no pueden ser administradas a mujeres embarazadas, por el riesgo de la

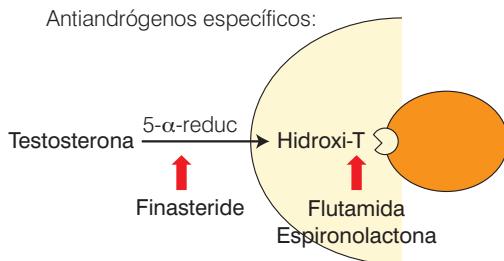
**Figura 42-5. Efecto antiandrogénico de anticonceptivo hormonal orales**



Existe supresión en la esteroidogénesis ovárica con disminución de la producción de testosterona en la teca, aumento de la síntesis de SHBG hepática (mayor secuestro de testosterona libre circulante) y bloqueo periférico de la testosterona libre restante.

feminización de un feto masculino, y que su uso solo debe ser indicado a mujeres que no estén expuestas a riesgo de embarazo o a aquellas que están empleando algún método anticonceptivo seguro. Por otra parte, se debe señalar el potencial riesgo hepatotóxico severo que tiene en especial la flutamida, descrito como menor al 0,5% en una población grande de hombres con cáncer de próstata, los que en verdad usan una cantidad mucho mayor que la indicada para el tratamiento del hirsutismo. En mujeres hirsutas que usan flutamida, la toxicidad hepática severa es una condición anecdotica, reportada en casos con dosis de 250 mg/día o mayores. Por otro lado, Ibáñez y cols. no encuentran casos de toxicidad hepática en un seguimiento a 3 meses en 190 pacientes hiperandrogénicas con síndrome de ovario poliquístico que usaron flutamida en dosis bajas o ultrabajas de flutamida (250-62,5 mg/día) (Figura 42-6).

**Figura 42-6.** Efecto de antiandrogénicos específicos usados en el tratamiento de hiperandrogenismo



Los sensibilizantes de la insulina con frecuencia son usados en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, porque es conocida la influencia que tiene la resistencia a la insulina en este síndrome, pero si bien los sensibilizantes de la insulina mejoran la oligomenorrea y reducen las concentraciones plasmáticas de andrógenos, su efecto sobre el hirsutismo es poco claro. Al comparar el uso de metformina con anticonceptivos hormonales o con drogas antiandrogénicas, la metformina

no parece ser más efectiva que las otras en el tratamiento del hirsutismo. La mayoría de los trabajos que analizan este punto comparan los anticonceptivos de bajas dosis con ciproterona contra insulino sensibilizantes. Sin embargo, la corta duración de estos trabajos hace difícil concluir respecto a su efecto a largo plazo. Solo unas pocas investigaciones comparan el uso de drogas antiandrogénicas contra la metformina en el tratamiento del hirsutismo. En términos generales, la metformina fue menos efectiva que la flutamida y espironolactona.

### Calidad de vida y enfoque a largo plazo

Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico son un grupo de riesgo para tener alteraciones psicológicas y del comportamiento, así como una reducida calidad de vida. Si bien la evidencia es escasa, la prevalencia de los desórdenes psicológicos ha sido reportada en forma creciente con publicaciones que varían desde el 5% a otras que muestran 30% de las mujeres con el síndrome. La relación entre las características del síndrome de ovario poliquístico (por ejemplo, obesidad) y calidad de vida han sido investigadas para identificar qué característica es la más problemática y causa consecuencias adversas (desórdenes emocionales). Varios estudios reportan una asociación entre peso o índice de masa corporal (IMC) y bajos puntajes en escalas de evaluación de calidad de vida, evidenciando que al mejorar el IMC de las pacientes, mejora la calidad de vida de las mismas. Otros estudios en los cuales las mujeres con síndrome de ovario poliquístico eran estimuladas en forma aleatorizada a hacer solo dieta, dieta más ejercicio aeróbico o dieta más ejercicio aeróbico combinado con ejercicios de resistencia, muestran una reducción significativa en las escalas de evaluación de depresión, así como también en una baja del peso corporal y de la irregularidad menstrual. Del mismo modo, desde el punto de vista dermatológico, los tratamientos con depilación láser para el hirsutismo también han mostrado una mejoría en las escalas de evaluación de calidad de vida.

Sin duda, la obesidad parece ser un factor que logra desenmascarar o empeorar los síntomas propios del síndrome de ovario poliquístico, así como aquellas condiciones asociadas como el síndrome metabólico. Los mayores estudios que evalúan la prevalencia de sobrepeso (IMC de 25 a < 30 kg/m<sup>2</sup>) y obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) en el síndrome de ovario poliquístico fueron realizados en Australia y Estados Unidos. En estos países se reportó una prevalencia más alta que en otros países, con entre 61% y 76% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico consideradas obesas, respectivamente. La mayoría de estas mujeres presentan una obesidad central con una circunferencia abdominal mayor a 88 cm, asociada a una mayor resistencia a la insulina, lo cual puede exacerbar las anormalidades reproductivas y metabólicas en el síndrome de ovario poliquístico. Cuando se revisa la literatura y se evalúa de qué forma una intervención en el estilo de vida influye en el síndrome de ovario poliquístico, Moran y cols. publicaron una revisión que muestra algunos datos interesantes: no hubo evidencia de un efecto de un tratamiento con un cambio de estilo de vida comparado con un tratamiento mínimo sobre el IMC; desde el punto de vista reproductivo, una modificación del estilo de vida mejoró los niveles de testosterona total y el puntaje de Ferriman-Gallwey; desde el punto de vista metabólico, un cambio en el estilo de vida mejoró las concentraciones de insulina plasmática en ayunas, así como la insulina evaluada en el test de tolerancia a la glucosa.

Es indudable que en el contexto de la resistencia a la insulina asociada al síndrome de ovario poliquístico, el síndrome metabólico aparece como una preocupación evidente, al ser este una constelación de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular que empeora el pronóstico de estas pacientes. Aquellas mujeres con síndrome de ovario poliquístico, descritas según los criterios NIH de 1990 (oligomenorrea más hiperandrogenismo clínico o de laboratorio), tienen tasas significativamente aumentadas de síndrome metabólico comparadas con aquellas mujeres

que no presentan oligomenorrea a alteraciones reproductivas de similar edad y peso corporal. Además, pareciera ser que el hiperandrogenismo es un contribuidor independiente al síndrome metabólico. Del mismo modo, al bloquear la acción de los andrógenos o aumentar la sensibilidad a la insulina pueden mejorar algunas características del síndrome metabólico en el ovario poliquístico. El impacto a largo plazo del síndrome de ovario poliquístico asociado a alteraciones metabólicas aún carece de estudios adecuados, pero es claro que ambas circunstancias son un gran colaborador para el desarrollo de la intolerancia a los hidratos de carbono, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico en mujeres en edad reproductiva. No existen aún estudios intervencionales a gran escala que en específico evalúen el tratamiento de la intolerancia a los hidratos de carbono o diabetes mellitus tipo 2 en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Como en todas las pacientes con estos desórdenes, se debe considerar el inicio de una dieta adecuada y un cambio en el estilo de vida asociada a sensibilizantes a la insulina como la metformina u otros hipoglicemiantes orales.

En esta misma dirección, algunos estudios preliminares de la eficacia de la cirugía bariátrica en revertir las anormalidades metabólicas y endocrinas en mujeres con síndrome de ovario poliquístico han mostrado resultados alentadores, y asimismo tienen un aumento en las tasas de fertilidad. La mayoría de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico asociado a sobrepeso u obesidad mejoran sus parámetros metabólicos al bajar de peso. Dietas de corto plazo (4 semanas) bajas en calorías con entre 6,6% y 9,0% de pérdida de peso ya muestran una disminución de la resistencia a la insulina. La composición de la dieta aún es materia de controversia, pero con probabilidad siempre una dieta baja en calorías será buena para reducir la resistencia a la insulina. Algunos autores proponen que una dieta de bajo índice glicémico, poniendo cuidado en evitar aquellos alimentos o la combinación de alimentos que más aumentan los niveles plasmáticos de insulina, pudiera ser más beneficiosa que solo aquella

en las que se disminuyan las calorías ingeridas.

Sin duda, la metformina, usada desde 1957, ha revolucionado el tratamiento de las alteraciones metabólicas relacionadas con la resistencia a la insulina. La metformina reduce la gluconeogénesis hepática, mejora el metabolismo de la glucosa, la utilización de la glucosa y la lipogénesis, así como produce también una disminución de los niveles de insulina y ácidos grasos libres, mejorando por lo tanto una dislipidemia. En algunos estudios longitudinales, la metformina reduce la progresión de intolerancia a los hidratos de carbono a diabetes en 31% y reduce la enfermedad cardiovascular y la mortalidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La metformina fue reportada por primera vez en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico en 1994, disminuyendo sus síntomas y también el paso de intolerancia a los hidratos de carbono a diabetes en estas mujeres. Algunos estudios controlados que usan metformina en mujeres delgadas y obesas con síndrome de ovario poliquístico, muestran una restauración de la ovulación y regulación de los ciclos de estas pacientes. En inducción a la ovulación, la metformina incrementa las tasas de ovulación de 8 a 10 veces. Al consultar los estudios publicados en Cochrane se concluye que la metformina es eficaz usada sola o combinada con clomifeno o con gonadotrofinas. En síndrome de ovario poliquístico, la metformina mejora las tasa de ovulación más que el placebo, así como el uso de metformina y clomifeno, más que clomifeno solo. El uso de metformina mejora las tasa de ovulación en tasas comparables a lo logrado con el drilling ovárico, pero sin las consecuencias propias de este último método como son las adherencias secundarias al mismo método. Sin embargo, la ovulación no es equivalente a tasa de embarazo o recién nacido vivo.

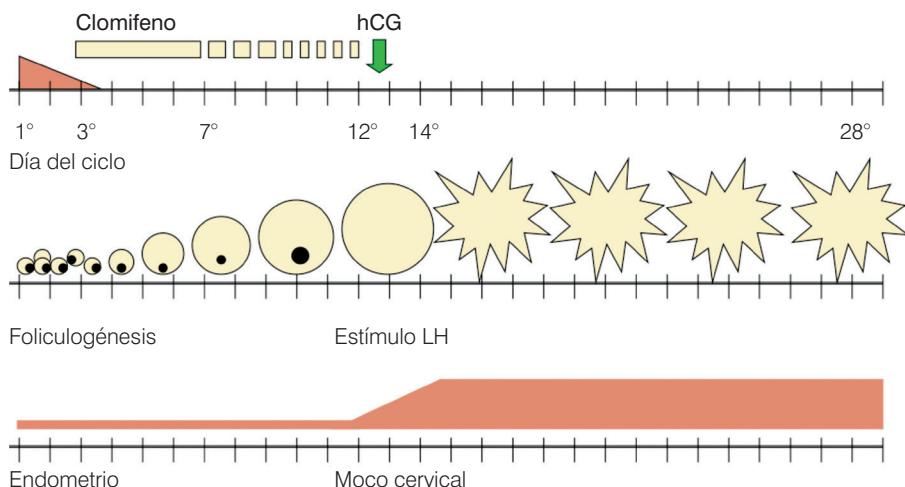
El estudio multicéntrico conducido por Legro y cols. en Estados Unidos, publicado en 2007, muestra que en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y sobrepeso la tasa de recién nacidos vivos es superior significativamente cuando se usa clomifeno solo o clomifeno más metformina

que cuando se usa metformina únicamente, sin existir una diferencia cualitativa entre usar clomifeno solo o clomifeno con metformina. En este estudio no hubo diferencias en la tasa de abortos espontáneos entre los diferentes grupos. Con anterioridad, el estudio holandés conducido por Moll y cols., publicado en 2006, no muestra un beneficio adicional cuando se agrega metformina a la inducción de ovulación con clomifeno sobre las tasas de ovulación, aborto espontáneo o embarazos de término. Aparentemente, la metformina podría mejorar la tasa de recién nacidos vivos en pacientes delgadas, pero no en pacientes obesas que no realizan un cambio en el estilo de vida o una disminución del índice de masa corporal. Sin embargo, todavía es necesario más trabajos para confirmar esta hipótesis (Figura 42-7).

Un punto aún controversial es el uso de la metformina durante el embarazo. Varias investigaciones muestran ventajas de su utilización en disminuir las tasas de aborto espontáneo y de diabetes mellitus gestacional. El problema es que todavía sigue siendo un punto controversial la eventual teratogenicidad de la metformina empleada en humanos. En estudios con animales se observa teratogenicidad solo cuando se usan niveles de metformina nunca logrados *in vivo*. Algunos estudios aún pequeños en humanos no han demostrado teratogenicidad de la metformina, así como tampoco alteraciones del peso de nacimiento o posterior desarrollo social y motor. Aún faltan investigaciones científicas mayores, revisiones sistémicas o metaanálisis que evalúen los resultados del empleo de metformina durante el primer trimestre del embarazo en pacientes con síndrome de ovario poliquístico que concluyan que definitivamente no existe un aumento en la tasa de malformaciones.

Uno de los efectos colaterales de la metformina son la aparición de náuseas o diarrea, síntomas en general leves o moderados y más marcados al inicio del uso del medicamento. Estos síntomas se correlacionan con la dosis y pueden no observarse si se inician dosis de 500 mg por día y luego de modo progresivo se aumentan hasta

**Figura 42-7.** Esquema de inducción de ovulación con citrato de clomifeno, una de las drogas más usadas en pacientes con SOP



Note su efecto antiestrogénico sobre el endometrio hasta incluso varios días después de la última dosis administrada.

llegar a 850 mg, dos veces al día en un período de 4 a 8 semanas. Las preparaciones de “liberación prolongada” han reportado tener menos efectos colaterales. En más de 50 años de uso de la metformina, no se han descrito efectos adversos a largo plazo. Solo la acidosis láctica, complicación muy poco frecuente, sigue siendo un preocupación. Sin embargo, la acidosis láctica ocurre en pacientes gravemente enfermos, por lo habitual de edad avanzada, muy diferentes a las pacientes con síndrome de ovario poliquístico, jóvenes y relativamente saludables, siendo entonces esta complicación una rareza.

## CONCLUSIÓN

El síndrome de ovario poliquístico es uno de los desórdenes endocrinos más comunes de observar en mujeres. Tiene presentaciones fenotípicas diversas y su etiología aún permanece indeterminada. Sus criterios diagnósticos en adolescentes pueden ser diferentes a los de aquellas mujeres de mayor edad y deben ser reanalizados una vez

terminada la adolescencia. De todos modos, en cualquier etapa, hay que identificar aquellos grupos de mayor riesgo (obesas, hirsutas o con irregularidad menstrual), aunque debe evitarse el sobre diagnóstico. Durante la etapa diagnóstica un buen marcador de hiperandrogenismo es el hirsutismo. Asimismo, el acné aislado y la alopecia difusa no están necesariamente relacionados con un hiperandrogenismo. Cuando se sospecha un hiperandrogenismo, este debe ser evaluado en el laboratorio. Cualquier terapia que se use en el tratamiento del hiperandrogenismo, en específico en el tratamiento del hirsutismo, debe ser evaluada al menos a los 6 meses de tratamiento y no antes. Al usar drogas antiandrogénicas, debe advertirse su efecto teratogénico y evitar el embarazo.

Cuando el síntoma cardinal es la irregularidad menstrual u oligomenorrea, debe advertirse a la paciente que ocasionalmente puede ovular. Debe recordarse que mientras mayor sea la irregularidad del patrón menstrual, existe un mayor riesgo metabólico asociado a un fenotipo de síndrome

de ovario poliquístico más severo. En este sentido, los beneficios de los anticonceptivos en el tratamiento de la irregularidad menstrual y del hiperandrogenismo sobrepasan a los riesgos en estas pacientes. Por otro lado, aquellas mujeres con síndrome de ovario poliquístico que desean embarazarse pueden tener un riesgo mayor de resultados adversos, lo que puede ser exacerbado por la obesidad o la resistencia a la insulina.

El cambio en el estilo de vida es muy importante en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico y se hace prioritario en aquellas pacientes con obesidad. Un índice de masa corporal aumentado a expensas de la adiposidad visceral está asociado con una mayor resistencia a la insulina. Un manejo adecuado del estilo de vida produce un cambio significativo en el peso corporal y una mejoría de aquellos marcadores de un síndrome metabólico en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, así como también una disminución del riesgo de desarrollar diabetes mellitus o enfermedad cardiovascular.

### Lecturas recomendadas

- Bekx MT, Connor EC, Allen DB. Characteristics of adolescents presenting to a multidisciplinary clinic for polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010 Feb; 23 (1): 7-10. Epub 2009 Aug 3.
- Belisle S, Love EJ. Clinical efficacy and safety of cyproterone acetate in severe hirsutism: results of a multicentered Canadian study. *Fertil Steril.* 1986 Dec; 46 (6): 1015-1020.
- Calaf J, López E, Millet A, Alcañiz J, Fortuny A, Vidal O, Callejo J, Escobar-Jiménez F, Torres E, Espinós JJ. Long-term efficacy and tolerability of flutamide combined with oral contraception in moderate to severe hirsutism: a 12-month, double-blind, parallel clinical trial. Spanish Working Group for Hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Sep; 92 (9): 3446-3452. Epub 2007 Jun 12.
- Cheung AP. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2001 Aug; 98 (2): 325-331.
- Colonna L, Pacifico V, Lello S, Sorge R, Raskovic D, Primavera G. Skin improvement with two different oestropogestins in patients affected by acne and polycystic ovary syndrome: clinical and instrumental evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Oct 19. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04292.x.
- Escobar-Morreale HF. Diagnosis and management of hirsutism. *Ann NY Acad Sci.* 2010 Sep; 1205: 166-174.
- Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, Pugeat M, Qiao J, Wijeyaratne CN, Witchel SF, Norman RJ. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2011 Nov 6; (0): 1-25.
- Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004 Oct; 18 (5): 671-683. Review.
- Ibáñez L, Jaramillo A, Ferrer A, de Zegher F. Absence of hepatotoxicity after long-term, low-dose flutamide in hyperandrogenic girls and young women. *Hum Reprod.* 2005 Jul; 20 (7): 1833-1836.
- Kelestimur F, Sahin Y. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus spironolactone in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril.* 1998 Jan; 69 (1): 66-69.
- Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ.* 2001 Jul 21; 323 (7305): 131-134.
- Knochenhauer ES, Key TJ, Khasar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Sep; 83 (9): 3078-3082.
- Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Faußer BC. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv.* 2002 Nov; 57 (11): 755-767.
- Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998 Dec 8; 95 (25): 14956-14960.
- Lemay A, Dodin S, Turcot L, Déchêne F, Forest JC. Rosiglitazone and ethinyl estradiol/cyproterone acetate as single and combined treatment of overweight women with polycystic ovary syndrome and insulin

- resistance. *Hum Reprod.* 2006 Jan; 21 (1): 121-128. Epub 2005 Sep 30.
- Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, Martínez-Bermejo E, Lasunción MA, Escobar-Morreale HF. Comparison of ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jul; 92 (7): 2453-2461. Epub 2007 Apr 10.
- Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, Caputo M, Muggeo M, Castello R. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jan; 85 (1): 89-94.
- Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6; (7): CD007506. Review.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004 Jan; 19 (1): 41-47. Review.
- Sahin Y, Bayram F, Kele?timur F, Müderris I. Comparison of cyproterone acetate plus ethinyl estradiol and finasteride in the treatment of hirsutism. *J Endocrinol Invest.* 1998 Jun; 21 (6): 348-352.
- Schindler AE. Progestogen deficiency and endometrial cancer risk. *Maturitas.* 2009 Apr 20; 62 (4): 334-337. Epub 2009 Feb 23. Review.
- Stankiewicz M, Norman R. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: a practical guide. *Drugs.* 2006; 66 (7): 903-912.
- Strowitzki T, Capp E, von Eye Corleta H. The degree of cycle irregularity correlates with the grade of endocrine and metabolic disorders in PCOS patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Apr; 149 (2): 178-181. Epub 2010 Jan 25.
- Sweet MG, Schmidt-Dalton TA, Weiss PM, Madsen KP. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Am Fam Physician.* 2012 Jan 1; 85(1): 35-43.
- Teede HJ, Hutchison SK, Zoungas S. The management of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2007 Sep; 18 (7): 273-279.
- The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS, Boivin J, Petraglia F, Wijeyeratne CN, Norman RJ, Dunaif A, Franks S, Wild RA, Dumesic D, Barnhart K. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril.* 2012 Jan; 97 (1): 28-38.e25. Epub 2011 Dec 6.
- Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007 Feb; 3 (2): 103-111. Review.
- Vermeulen A, Rubens R. Effects of cyproterone acetate plus ethinylestradiol low dose on plasma androgens and lipids in mildly hirsute or acneic young women. *Contraception.* 1988 Oct; 38 (4): 419-428.
- Wysowski DK, Freiman JP, Tourtelot JB, Horton ML. 3<sup>rd</sup>. Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide. *Ann Intern Med.* 1993 Jun 1; 118 (11): 860-864.
- Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update.* 2010 Jan-Feb; 16 (1): 51-64.

## Capítulo 43

# HIPERANDROGENISMO EN LA ADOLESCENCIA

CAROLINA PASTENE S. Y PAULINA MERINO O.

## INTRODUCCIÓN

El hiperandrogenismo o exceso de andrógenos corresponde a un motivo frecuente de consulta en el grupo de las adolescentes. Los signos clínicos que lo definen, como el hirsutismo y acné severo, a menudo se confunden con las manifestaciones fisiológicas de la pubertad, por lo que se hace necesario comprender de manera correcta los conceptos y de este modo precisar que se encuentra frente a algo patológico. Además, es importante educar acerca de los trastornos metabólicos asociados al exceso de andrógenos. En este capítulo discutiremos sobre cómo hacer el diagnóstico de hiperandrogenismo en esta etapa, con el fin de implementar un tratamiento eficiente y eficaz, con el menor número de efectos adversos, y protegiendo la autoestima de estas niñas y jóvenes.

## DEFINICIÓN

El hiperandrogenismo (HA) corresponde al exceso de andrógenos, el cual puede tener manifestaciones clínicas o solo corresponder a un hallazgo de laboratorio, clasificándose de forma respectiva como hiperandrogenismo clínico e hiperandrogenismo bioquímico. El primero, antes denominado como “desórdenes androgénicos”, es la manifestación física del exceso de andrógenos, debido a un hiperandrogenismo bioquímico o a una mayor sensibilidad del receptor de andrógenos.

El hiperandrogenismo afecta entre 5% y 10% de la población femenina, convirtiéndose en la endocrinopatía más habitual. Su etiología en mujeres adultas corresponde al síndrome de ovario poliquístico en 72-85%; el hirsutismo idiopático en 5-7%; la hiperplasia suprarrenal no clásica en 1-5%; y los tumores suprarrenales y ováricos en? 0,5%. Se desconoce la prevalencia de estas causas en la adolescente con hiperandrogenismo, pero sabemos que impacta sobre múltiples áreas como la autoestima, el metabolismo, el riesgo cardiovascular, entre otros.

## HISTORIA

Desde la antigüedad el hiperandrogenismo ha sido motivo de curiosidad e interés. Artistas de todos los tiempos han retratado a “mujeres barbudas”, siendo uno de los cuadros más famosos el *Retrato de Magdalena Ventura y su marido*, del artista José Ribera, en 1631 (conocido también con el coloquial nombre de “La mujer barbuda”), en el que ilustró a Magdalena luciendo una barba larga mientras amamantaba a su bebé. Muchas de estas mujeres barbudas durante 1840 y 1940 se presentaban como atracciones en espectáculos circenses (Figura 43-1).

Desde la antigüedad, las mujeres hirsutas también han sido motivo de interés e investigación para la medicina. Hipócrates (460-370 d.C.) describió el caso de dos mujeres que

**Figura 43-1.** Anuncio que invita a ver a Annie Jones Elliot, nacida en 1865 en Virginia (EE.UU.)



Ella trabajó para el circo de P. T. Barnum, y desde los 5 años ya lucía barba y bigotes.

desarrollaron pelo terminal en su cuerpo y barba asociado a un cambio del hábito corporal hacia uno más masculino. Dado que ambas mujeres evolucionaron con amenorrea, se planteó que la falta de menstruación era la causa de este mal y se intentaron múltiples terapias con el fin de restituir el flujo menstrual, aunque ambas mujeres fallecieron a temprana edad, sin resolución de su cuadro clínico.

En 1935, los doctores Stein y Leventhal describieron a siete pacientes con amenorrea secundaria, hirsutismo, obesidad y ovarios con degeneración quística bilateral. En 1960, Jayle describe por primera vez un caso de virilización postpuberal secundario a un defecto de hidroxilación del carbono 21. Estos son los primeros reportes de lo que hoy conocemos como el síndrome de ovario poliquístico y la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica.

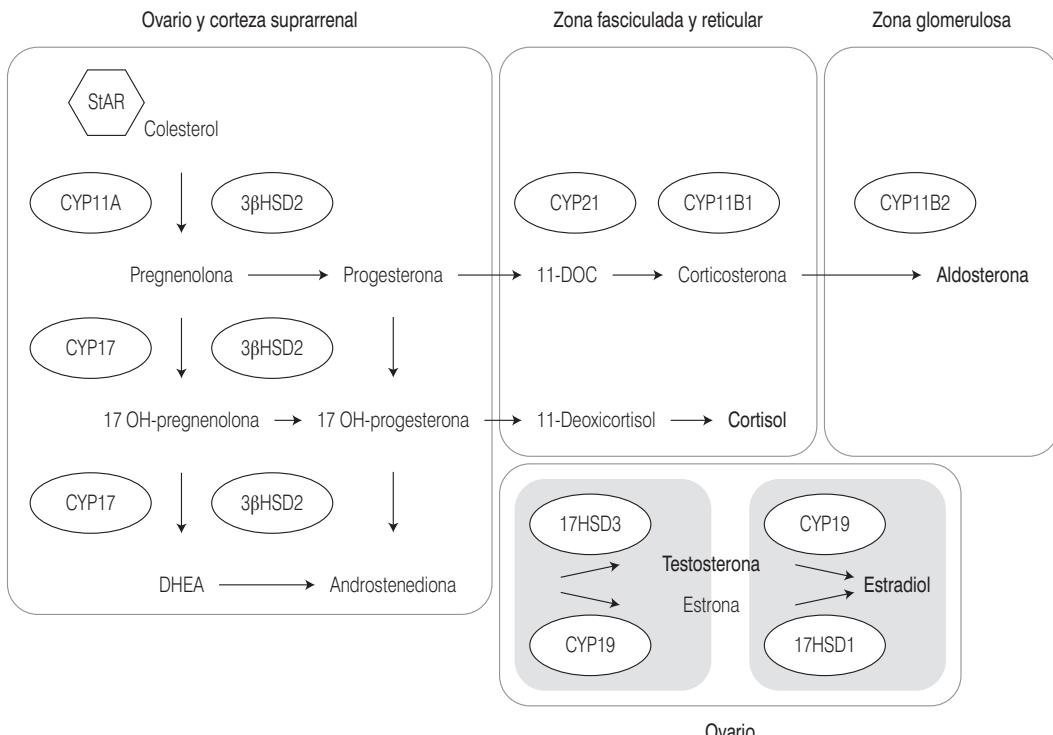
## SÍNTESIS DE ANDRÓGENOS

Los andrógenos son esteroides sexuales de 19 carbonos que en la mujer se sintetizan en la glándula suprarrenal y en los ovarios a partir del colesterol. El colesterol es transformado a los diferentes precursores de las hormonas esteroidales, cortisol, aldosterona y andrógenos, mediante una serie de enzimas microsómicas denominadas CYP porque corresponden a enzimas del citocromo P450 localizadas en la zona reticular de la glándula suprarrenal y en la teca ovárica (Figura 43-2).

La primera etapa de este proceso corresponde al transporte del colesterol dentro de la mitocondria mediante la proteína StAR. Una vez dentro de la mitocondria, la enzima colesterol desmolasa convierte el colesterol a pregnenolona, que es el sustrato de la enzima 17alfa hidroxilasa/17-20 liasa (CYP17) para producir 17OH-pregnenolona y dehidroepiandrosterona (DHEA). Esta última luego es convertida a androstenediona mediante la acción de la 3 beta hidroxiesteroidoide deshidrogenasa tipo 2 ( $3\beta$ HSD2). La androstenediona por acción de la 17 beta-hidroxiesteroidoide deshidrogenasa tipo 3 (17HSD3) se transforma en testosterona. La aromatasa o CYP19 elimina el carbono 19 de los andrógenos, convirtiéndolos en esteroides de 18 carbonos, base de estradiol y estrona. La aromatasa cataliza de este modo la conversión de androstenediona a estrona y de testosterona a estradiol. La 17HSD1, que se expresa en el ovario, placenta, endometrio e hígado, favorece la conversión de estrona a estradiol.

En la zona reticular de la corteza adrenal la DHEA puede convertirse a dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEAS) por la DHEA sulfotransferasa, la que no se encuentra en el ovario, y de este modo la DHEAS proviene en su totalidad de la glándula suprarrenal.

La síntesis de andrógenos en la mujer se inicia alrededor de los 6 a 8 años con la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, en el proceso llamado adrenarquia, la que precede al inicio de la pubertad o gonadarquia en dos años aproximados. Previo a la adrenarquia los niveles de

**Figura 43-2. Esquema de la esteroidogénesis ovárica y suprarrenal**

Modificado de Payne & Hales. Endocrine Reviews. 2004; 25(6): 947-970.

andrógenos circulantes son similares entre niñas y niños. La adrenarquia es producto del aumento de la secreción de andrógenos (DHEA, DHEAS y androstenediona) que coincide con el desarrollo de la zona reticular de la corteza suprarrenal. La adrenarquia se manifiesta con olor apocrino y se puede acompañar de vello púbico y axilar, aunque la mayoría de las veces el vello púbico se presenta luego de la aparición de botón mamario y en 10% de los casos puede corresponder a la primera manifestación de la pubertad.

Durante la pubertad la glándula suprarrenal continuará produciendo andrógenos, alcanzando la máxima actividad de síntesis entre los 20 y 25 años, para luego comenzar a declinar. En el ovario, la producción de andrógenos ocurre durante toda la vida reproductiva hasta que el

ovario alcanza la menopausia. Los andrógenos son fundamentales para la foliculogénesis, con acciones directas a través de su receptor y mediante acciones indirectas a través de los andrógenos aromatizados a estrógenos.

Otros efectos positivos de los andrógenos son favorecer la adquisición de masa ósea y mejorar la libido y la función sexual en la mujer.

## MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANDRÓGENOS

Los esteroides sexuales circulan unidos a la globulina transportadora de esteroides sexuales (en inglés, *sex hormone binding globulin*, SHBG) y a la albúmina. Sus formas libres corresponden al 0,5-7,5% del total y son las consideradas biológicamente

activas, ya que ingresan a la célula blanco por difusión para interactuar con su receptor nuclear. La acción al final dependerá de la expresión de un receptor funcional de andrógenos, el que a su vez se une al ácido desoxirribonucleico y actúa como un factor de transcripción de determinados genes. La respuesta celular es dosis dependiente y metabolito específico.

A nivel de los tejidos, el metabolito con mayor potencia androgénica es la dihidrotestosterona (DHT), que es 10 a 15 veces más potente que la testosterona y es producto de la metabolización de la testosterona por la enzima 5 alfa reductasa tipo I y II, codificada por los genes SRD5A1 y SRD5A2. El gen SRD5A1 se encuentra en la piel, hígado, glándula suprarrenal y riñones. El gen SRD5A2 se expresa en el folículo piloso, próstata, epidídimo, vesículas seminales, testículos e hígado. Esto determina las diferencias en la acción de los andrógenos en los diferentes tejidos.

## LABORATORIO DE LOS ANDRÓGENOS

La Endocrine Society, de Estados Unidos, recomienda obtener las muestras para el estudio de los andrógenos temprano en la mañana, en aquellas pacientes con hirsutismo moderado a severo o en aquellas que presenta una progresión rápida o que tengan otros signos concomitantes.

Se sabe que en la pubertad, los valores de los andrógenos aumentan a medida que avanza el estadio de Tanner y que este crecimiento en la cantidad de ellos es mayor en las niñas obesas al compararlas con niñas normopeso y parearlas por desarrollo puberal.

Sin embargo, no hay valores de corte para definir los valores normales de los andrógenos, puesto que los sistemas de medición son muy variables y poco confiables. El ideal sería utilizar la técnica de cromatografía líquida por espectrometría de masa por tandem (CLEMT) para la medición de andrógenos, los cuales no son los que disponemos de rutina. Se sugiere realizar las mediciones en un laboratorio confiable y medir

la cantidad de andrógenos totales, calculando las fracciones libres y biodisponibles con la medición de SHBG y albúmina. El grupo de Haring que utilizó la técnica de CLEMT propone para el grupo de mujeres entre los 20 y 29 años valores normales de testosterona total de 0,42-2,12 nmol/l y androstenediona de 1,67-7,46 nmol/l, valores que corresponden a los percentiles 2,5 a 97,5 para la población en referencia.

## HIPERANDROGENISMO BIOQUÍMICO

El hiperandrogenismo bioquímico es la presencia de niveles elevados de andrógenos en la sangre y corresponde a niveles de testosterona, androstenediona, DHEA y DHEAS sobre el valor de corte para el laboratorio en referencia.

Lo que resulta de la ayuda clínica para el diagnóstico de hiperandrogenismo bioquímico es el cálculo del índice de andrógenos libres (IAL), descrito por Vermeulen en 1971 y corresponde al cociente entre los niveles de testosterona total (TT) y su proteína transportadora (SHBG),  $IAL = 100 \times [\text{testosterona (nmol/l)}]/[\text{SHBG (nmol/l)}]$ . Un valor mayor a 4,5 es considerado como hiperandrogenismo bioquímico.

## HIPERANDROGENISMO CLÍNICO

El hiperandrogenismo clínico se puede deber al aumento de los andrógenos circulantes o a una mayor sensibilidad del receptor a estos esteroides, manifestándose a nivel cutáneo con hirsutismo, seborrea, acné, alopecia androgénica, y en los casos más severos, con virilización. La Sociedad estadounidense de Exceso de Andrógenos (AES, por su sigla en inglés) señala que solo el hirsutismo es un marcador confiable de hiperandrogenismo.

### Hirsutismo

Se define como la presencia de pelo terminal en áreas dependientes de andrógenos en la mujer. El hirsutismo es el resultado de la interacción entre los niveles de andrógenos circulantes, la

concentración local de andrógenos y la sensibilidad del folículo piloso a los andrógenos. Todos estos factores modulan el crecimiento del vello, la queratinización, el aumento del diámetro de la fibra y el tamaño del folículo piloso, así como de la vida media del vello terminal en fase anágena.

Para hacer más objetiva su evaluación, se ha propuesto cuantificar el hirsutismo utilizando la escala de Ferriman-Gallwey modificada. Esta escala permite evaluar en nueve áreas andrógeno-dependientes (labio superior, mentón, espalda superior e inferior, línea media anterior del tórax, brazos, abdomen superior e inferior y muslos), la densidad y distribución de pelos terminales. A cada zona se les asigna un puntaje de 0 a 4, con 0 en ausencia de pelo terminal y 4 en el que hay pelo grueso visible y extenso para cada zona antes señalada, otorgando un puntaje máximo teórico de 36.

La interpretación de los valores obtenidos para las pacientes depende de la etnia, considerándose hirsutismo en mujeres adultas de origen europeo un puntaje  $\geq 8$  y en población asiática un puntaje  $\geq 3$ . En Chile, el puntaje para considerar hirsutismo es  $\geq 6$ , debido a la mezcla con indígenas americanos. No existe un puntaje límite para las adolescentes, por lo que se sigue usando los valores de las mujeres adultas. Sin embargo, debemos tener presentes que dada la corta exposición a los andrógenos comparado con la mujer adulta, los valores podrían ser menores, como se observó en la cohorte de adolescentes de Raine, donde 92% de las adolescentes presentaba un puntaje menor a 5% y 58% presentaba cero puntos. Es por este motivo que recomendamos poner atención a un incremento progresivo en el puntaje de Ferriman-Gallwey en una adolescente.

Una vez asignado el puntaje del hirsutismo es importante buscar otros marcadores de exceso de andrógenos en el examen físico, tales como acné severo, seborrea, y signos de virilización, incluyendo clitoromegalia, voz ronca, alopecia con patrón masculino o cambios en la composición corporal.

Es importante distinguir el hirsutismo de la hipertricosis, la cual se caracteriza por un aumento del vello fino de un modo generalizado, no de manera necesaria en zonas dependientes de los andrógenos. La hipertricosis puede ser producto del uso de ciertos fármacos (acetazolamida, citalopram, ciclosporina, corticoides, ácido valproico, etc.), factores hereditarios, metabólicos y otros desórdenes no endocrinos (anorexia nerviosa, porfiria, dermatomiositis juvenil, hipotiroidismo, entre otros). La hipertricosis es un hallazgo frecuente en las niñas prepúberes y se puede cuantificar con una escala elaborada por el grupo argentino de la Dra. Gyngarten. Ella elaboró una escala y documentó que las niñas con hipertricosis no tenían hiperandrogenismo de laboratorio, si bien los niveles de testosterona e IAL eran mayores que los controles. Un estudio chileno confirmó que niñas prepúberales con hipertricosis no tenían hiperandrogenismo, aunque presentaban menores niveles de SHBG, pero dentro de rangos normales. Este grupo estudió también las repeticiones CAG/GGC del receptor de andrógenos y encontró que estas niñas tenían receptores de andrógenos más sensibles.

El hirsutismo idiopático (HI) se diagnostica en aquellas mujeres que presentan función ovulatoria y niveles plasmáticos de andrógenos normales, y corresponde a entre 5% y 15% de las mujeres hirsutas. En las mujeres con hirsutismo idiopático se han planteado variadas hipótesis para aclarar la patogénesis del hirsutismo en ausencia de concentraciones elevadas de andrógenos circulantes y se ha demostrado que tienen una mayor actividad de la 5 alfa reductasa en el folículo piloso, una menor actividad de la aromatasa en la piel, y tienen receptores de andrógenos más sensibles.

## Acné

Es una enfermedad del folículo pilosebáceo y se caracteriza por la presencia de comedones abiertos y cerrados, los que pueden acompañarse de pústulas o pápulas eritematosas que se distribuyen por lo general en la cara y en el tórax.

Hay cuatro factores que estarían involucrados en la etiología del acné: un aumento de la producción de sebo, la hipercornificación del conducto pilosebáceo, la colonización por la bacteria *Propionibacterium acnes* y factores inflamatorios y hormonales locales. La testosterona favorece la producción de sebo en la unidad pilosebácea, lo cual tiene relación con la severidad del acné. Sin embargo, la mayoría de los adolescentes con acné presentan niveles de andrógenos dentro del rango normal, por lo que la mayor producción de sebo podría ser una respuesta de hipersensibilidad a nivel del folículo. La Sociedad estadounidense de Exceso de Andrógenos no lo considera un marcador de hiperandrogenismo, puesto que 85% de los adolescentes lo presenta durante la pubertad, siendo persistente hasta en 10% de las mujeres adultas. Además, no existe un grado de acné que defina lo normal y lo patológico. Se sugiere considerar como marcador de hiperandrogenismo la presencia de comedones en niñas prepúberes, o un acné inflamatorio severo que recurre o no responde a tratamientos orales (antibióticos, retinoides) o cuando esté acompañado de una virilización.

### **Clitoromegalia**

Es la hipertrofia del clítoris y puede presentarse en forma congénita o adquirida. Su prevalencia es desconocida y sus causas pueden ser secundarias a endocrinopatías o alteraciones genéticas. Si bien es infrecuente, corresponde a un signo de virilización secundario a niveles elevados de andrógenos.

Para una evaluación objetiva se sugiere medirlo con un cíliper o una regla. Se puede medir el glande (ancho y largo desde la punta a la corona) o el largo total del clítoris, desde su base en la síntesis del pubis. Un estudio estadounidense en 200 mujeres de 14 a 56 años (mediana de 35 años) describió las dimensiones del clítoris y propuso calcular el índice clitorideo (IC) como el producto del ancho del glande por el largo del glande en mm. Ellos describieron que el largo promedio del clítoris era de  $16 \pm 4,3$  mm, y que el glande tenía un ancho de  $3,4 \pm 1$  mm

y largo de  $5,1 \pm 1,4$  mm en promedio, con un índice clitorideo promedio de  $18,5 \pm 9,5$  mm<sup>2</sup> en mujeres adultas. Las doctoras Sane y Pescovitz estudiaron el índice clitorideo en población infantil y puberal ( $n = 80$ ; edad promedio = 7 años; rango 1-18 años) y lo definieron como el producto del ancho del clítoris por el largo del clítoris en mm. En este grupo, el largo promedio del clítoris fue de 5 mm y el diámetro transverso 3,3 mm, con un índice clitorideo de 16,7 mm<sup>2</sup>. Ambos estudios sugieren que un índice clitorideo  $> 35$  mm<sup>2</sup> es considerado alterado y que objetiva una clitoromegalia.

Algunas condiciones que pueden corresponder a manifestaciones precoces de exceso de andrógenos son la adrenarquia precoz, la pubarquia precoz y la pubertad precoz.

### **Adrenarquia precoz**

Es la aparición de olor apocrino antes de los 6 años en la niña, secundario a una activación de la zona reticular de la corteza suprarrenal. Se puede observar una elevación transitoria de los niveles de DHEAS y puede corresponder a una variante normal si no se acompaña de otros signos de desarrollo puberal o hiperandrogenismo. Se ha descrito que se puede acompañar de vello axilar o púbico, y siempre se debe excluir una patología subyacente como pubertad precoz, tumores suprarrenales u ováricos productores de andrógenos, hiperplasia suprarrenal congénita, entre otros. La etiología es multifactorial, pero se ha demostrado que el sobrepeso y la obesidad han aumentado la prevalencia de la adrenarquia precoz en las últimas décadas.

### **Pubarquia precoz**

Corresponde a la aparición de vello público en la niña antes de los 8 años. Se puede acompañar de vello axilar, olor apocrino y aparición de acné. Se considera una condición benigna si ocurre como signo único y en forma aislada. Estas niñas presentan un desarrollo puberal normal y alcanzan su talla adulta dentro del rango esperado para la carga familiar.

## Pubertad precoz

Corresponde a la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en la niña, es decir, la aparición del botón mamario asociado a una aceleración de la velocidad de crecimiento y adelanto de la edad ósea. La pubertad precoz que cursa con hiperandrogenismo a menudo es de origen periférico, donde ocurre un aumento de los esteroides sexuales, ya sea por una hiperplasia suprarrenal, tumores ováricos o suprarrenales productores de andrógenos, entre otros.

## CUADROS CLÍNICOS QUE CURSAN CON HIPERANDROGENISMO

### Hiperplasia suprarrenal congénita

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad autosómica recesiva, secundaria a defectos en las enzimas que participan en la biosíntesis de cortisol. A menudo cursan con un exceso de andrógenos y es la causa más común de HA suprarrenal. La HSC tiene una forma clásica y otra de aparición tardía que se conoce como no clásica (HSC-NC). La HSC clásica puede ser diagnosticada al nacer por la presencia de genitales femeninos virilizados, con o sin pérdida de sal, y corresponde a la forma de mayor severidad. Las formas no clásicas permanecen asintomáticas hasta la niñez, adolescencia o adulterez, cuando desarrollan síntomas derivados del hiperandrogenismo. El compromiso de la actividad enzimática es de menor grado en los cuadros no clásicos, y no afecta de manera significativa la secreción de cortisol o aldosterona, lo que determina que el aumento en la producción de andrógenos se manifieste cuando comienza la activación de la corteza suprarrenal (adrenarquia) y no durante la vida intrauterina (Tabla 43-1).

La HSC-NC presenta una incidencia de 1 en 1.000 en la población general y entre 10 a 20 en 1.000 en la población hispana. La alteración más común en la HSC-NC es el déficit de la 21-hidroxilasa (CYP21), secundaria a una mutación de su gen CYP21A2. Se estima que en

1/60 individuos en población blanca es portador de una mutación del CYP21A2. Esta alteración provoca una elevación en los niveles de 17-hidroxiprogesterona (17OHP) previa al bloqueo, la cual deriva en la producción de andrógenos.

La presentación clínica de la HSC-NC es de un HA adrenal que aparece después de los 2-3 años de vida, y se puede manifestar como una pubarquia prematura o adrenarquia exagerada en la infancia. La incidencia de HSC-NC en niños con pubarquia prematura oscila entre 4% y 20%. Durante la etapa escolar podemos evidenciar aceleración de la velocidad de crecimiento, es decir, talla alta y avance de la edad ósea, clitoromegalia y pubertad precoz periférica.

En la adolescencia el motivo de consulta común es el hirsutismo, el que puede tener distintos grados de severidad. Otros signos son la amenorrea (3-16%), oligomenorrea (60%) y el acné (33%). La menarquía puede llegar a una edad normal, precoz o tardía, pero es importante saber que la presencia de ciclos regulares no descarta esta patología.

En algunos casos existe el trastorno molecular y bioquímico, pero no hay signos clínicos de hiperandrogenismo, forma que se conoce como HSC críptica.

El diagnóstico de HSC-NC se basa fundamentalmente en la determinación de los niveles de 17OHP y se certifica con el estudio molecular. En la adolescente que ya está con ciclos menstruales es importante que la medición de la 17OHP se realice temprano en la mañana (por el ritmo circadiano de la secreción de ACTH), en ayunas, sin tratamiento previo con corticoides, en fase folicular para evitar la confusión con la producción de 17OHP por el cuerpo lúteo y en un laboratorio de excelencia. La medición de niveles basales de 17OHP menores a 2 ng/ml descartarían la presencia de una HSC-NC y valores entre 2-4 ng/ml deberían ser repetidos o realizar un test de ACTH, pues pueden corresponder a sujetos normales, heterocigotos o con HSC-NC.

El diagnóstico definitivo se realiza en base al estudio molecular, y se debe efectuar en todos

**Tabla 43-1.** Formas clínicas de la HSC: fenotipo y genotipo

Forma clínica	Descripción	Edad presentación	Características clínicas	Genotipo
HSC clásica	Perdedor de sal	Primeros 15 días de vida	Deshidratación grave, alteraciones electrolíticas, trastorno diferenciación sexual en niñas	21OH alelo grave/grave
	Virilizante simple	Primeros 2-3 años	Trastorno diferenciación sexual en niñas, virilización post natal en ambos sexos	21OH alelo grave/grave
HSC no clásica	Hiperandrogenismo	Post 2-3 años	Niña: Pubarquia prematura, pubertad precoz	21OH alelo leve/leve
			Adolescente: hiperandrogenismo severo, acné, hirsutismo, alteraciones menstruales	
			Adulta: hirsutismo, talla baja, trastornos menstruales, infertilidad	
HSC críptica			Asintomática	21OH alelo grave/leve 21OH alelo leve/leve
Portador			Asintomática/Oligosintomático	21OH alelo grave/normal 21OH alelo leve/normal

Modificado de Merino P, Codner E. Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica: avances en el diagnóstico y manejo. Rev Chil Endocrinol Metab. 2010; 3:36-42.

los pacientes con estudio hormonal sugerente de HSC-NC. Este estudio se puede hacer por PCR alelo-específica o por secuenciación del gen.

### Síndrome de ovario poliquístico

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un desorden endocrino metabólico que afecta al 5-7% de las mujeres en edad reproductiva, con diversas manifestaciones a lo largo de la vida. Desde la primera descripción en 1935 por Stein y Leventhal, se han buscado los elementos que permitan ser utilizados como criterios diagnósticos de este amplio cuadro clínico. En 1990, expertos del National Institutes of Health (NIH) propusieron que su diagnóstico debe realizarse basándose en la presencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico asociado a una disfunción menstrual y descartando otras

enfermedades, tales como síndrome de Cushing, HSC e hiperprolactinemia.

Por otro lado, el 2003, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, se unen en Róterdam y proponen sumar a los criterios anteriores la morfología de ovarios poliquísticos (MOP) detectados mediante ultrasonido. Este consenso señala que se requieren dos de tres criterios para hacer el diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico, agregando cuatro nuevos fenotipos: mujeres con HA clínico o bioquímico + MOP y ciclos ovulatorios, y mujeres con anovulación y MOP sin hiperandrogenismo; este último es el más discutido entre los endocrinólogos. El año 2006, la AES propone criterios basados en la morbilidad metabólica o cardiovascular a largo plazo del síndrome de ovario poliquístico

y concluyen que su diagnóstico debe incluir siempre la presencia de hiperandrogenismo, de este modo eliminando el fenotipo Róterdam que no tiene hiperandrogenismo.

Los consensos descartan como elemento diagnóstico la presencia de insulinorresistencia, el aumento de la relación LH/FSH, sobre peso/obesidad, que son comorbilidades asociadas, pero no criterios diagnósticos.

Utilizar los criterios diagnósticos clásicos del síndrome de ovario poliquístico durante la adolescencia es discutible, pues ocurre una superposición de estos con los eventos fisiológicos de esta edad y que son parte del proceso de madurez del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Los tres consensos mencionados han descritos los criterios aplicables a la población adulta.

Respecto a la disfunción ovulatoria, en mujeres adultas se define por ciclos de más de 35 días, y para determinar la ovulación se sugiere la medición de progesterona los días 20-24 del ciclo. Esto no es aplicable a las adolescentes, pues durante los cinco primeros años postmenarquía, los ciclos menstruales son irregulares, teniendo una duración entre 21 y 45 días. La anovulación a esta edad ocurre en 75% de los ciclos menstruales el primer año postmenarquia y baja a 63% y 55% al tercer y cuarto año, respectivamente. Por lo tanto, se sugiere sospechar una disfunción ovulatoria en las adolescentes cuando presentan ciclos persistentemente más largos que 45 días dentro de los primeros cinco años postmenarquia.

El hiperandrogenismo es considerado el signo cardinal de este síndrome, dadas las complicaciones cardiovasculares y metabólicas que implica en el largo plazo. Durante la adolescencia el mejor marcador de hiperandrogenismo clínico es el hirsutismo, ya que el acné es un hallazgo frecuente de esta etapa del desarrollo y la alopecia es muy rara en esta población. El acné podría considerarse cuando se presente antes de la pubertad, en los casos de acné severo o persistente, y en aquellos que no responden a tratamiento oral (antibióticos y retinoides). En acné severo se sugiere estudiar el exceso de andrógenos y

de las otras manifestaciones del síndrome de ovario poliquístico, y no considerarlo como un hallazgo específico único. Otros signos sugerentes de hiperandrogenismo en la infancia son la pubarquia precoz y la adrenarquia prematura. En estos casos, es importante excluir otras fuentes de andrógenos, tales como trastornos suprarrenales (hiperplasia adrenal congénita y el síndrome de Cushing), tumores productores de andrógenos y otras endocrinopatías (acromegalía, HAIR-AN, trastornos de la tiroides, etc.). Por lo tanto, se sugiere sospechar hiperandrogenismo en adolescentes con hirsutismo progresivo.

El problema en definir el hiperandrogenismo bioquímico en la adolescencia se debe al aumento en la producción de andrógenos adrenales, la disminución de la SHBG y el incremento del índice de andrógenos libres con el avance de la pubertad. Si bien el consenso de Róterdam sugiere el cálculo del índice de andrógenos libres para definir la hiperandrogenemia, no existen valores de corte para definir el hiperandrogenismo de laboratorio en adolescentes, por lo que se utilizan los de mujeres adultas.

La morfología de los ovarios poliquísticos (MOP) fue introducida como criterio en el consenso de Róterdam, y se definió como la presencia de 12 o más folículos entre 2 y 9 mm de diámetro o un volumen ovárico mayor a 10 ml en al menos un ovario. El aspecto de los ovarios y la distribución de los folículos o la apariencia del estroma no se consideran como criterio. Una de las limitantes en la adolescencia es que la vía de exploración es abdominal, la que presenta una resolución inferior a la vía transvaginal. Por otro lado, se ha reportado un 35-40% de MOP en adolescentes con ciclos regulares, sin evidencias de HA, comparado con el 90-100% en la mujer adulta con SOP. Como no es clara la asociación entre HA y MOP en la adolescencia, aún no hay consenso si incluirlo o no como criterio diagnóstico en la joven adolescente, ya que puede ser parte del desarrollo normal del ovario durante este período. Además, es importante tener en consideración que se ha planteado aumentar el número de folículos para

definir MOP a 25 por ovario al utilizar equipos de mejor resolución.

Durante la adolescencia no hay consenso en qué criterios utilizar, si los NIH, Róterdam o AES. El consenso actual es considerar la presencia de hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria y MOP. Es importante no asignar precozmente el diagnóstico de SOP en la paciente adolescente, ya que puede llevar a tratamientos innecesarios y preocupación excesiva acerca de las consecuencias que este trastorno puede determinar en la vida adulta. Los fenotipos intermedios deben seguirse durante la adolescencia, estimulando un estilo de vida saludable y reevaluando la función ovulatoria y signos de hiperandrogenemia durante la adultez temprana, ya que la evolución de los síntomas y signos confirmará el diagnóstico.

### Tumores secretores de andrógenos

Las neoplasias secretoras de andrógenos corresponden al 0,2% de los casos de hirsutismo y menos del 5% de las neoplasias ováricas. Se debe sospechar la presencia de un tumor en los casos de un hirsutismo de comienzo rápido y progresivo, con o sin signos de virilización y tumor abdominal o pelviano. El origen de estos tumores secretores de esteroides sexuales puede ser ovárico o suprarrenal. Dentro de los tumores ováricos hormonalmente activos, están los tumores del estroma de los cordones sexuales, que contienen células de la granulosa, Sertoli, Leydig y de la teca. Los tumores de células de la granulosa, por lo general son productores de estrógenos, pero hay algunos casos en que se presenta con un hiperandrogenismo clínico y bioquímico, lo que se supone de la evidencia de una expresión disminuida de aromatasa intratumoral, con la subsecuente reducción de la conversión de andrógenos a estrógenos. El tumor de células de Sertoli-Leydig es un tumor poco frecuente, por lo habitual unilateral, que mide entre 5 y 15 cm al momento del diagnóstico que se presentan entre la segunda y tercera década de la vida con signos de hiperandrogenismo en la niña. El hallazgo de niveles de testosterona total

mayor a 200 ng/dl o DHEAS superior a 700 µg/dl será muy sugerente de un tumor productor de andrógenos. El tratamiento de estos tumores es quirúrgico y su pronóstico depende del grado de diferenciación como del estadio de la enfermedad.

### Deficiencia de aromatasa

La deficiencia de la aromatasa es un trastorno autosómico recesivo que altera la conversión de estrógenos a partir de los andrógenos. A la fecha se han descrito tres mutaciones del gen CYP19A1 (123kb aproximados). Fetos 46XX, afectados con déficit de aromatasa, presentarán virilización de los genitales externos, clitoromegalia y fusión labioescrotal, asociado a un hiperandrogenismo transitorio de la madre en grado variable durante el embarazo (acné, voz ronca, hirsutismo y clitoromegalia), lo que es clave para la sospecha diagnóstica. Durante la infancia, estas pacientes presentan ovarios de aspecto multifolicular al ultrasonido. Al progresar la pubertad, habrá falta de estíron puberal, ausencia del desarrollo mamario, amenorrea primaria, clitoromegalia, acne, persistencia de unos volúmenes ováricos elevados, con un desarrollo normal del vello púbico y axilar.

En el laboratorio existirán niveles elevados de testosterona y androstenediona, con niveles muy bajos de estradiol y estrona. La hormona foliculoestimulante (FSH) estará elevada (50-75 mUI/ml), por ausencia del feedback negativo de los estrógenos. La edad ósea presentará un retraso de entre 8 meses y 4 años, dada la ausencia del cierre epifisiario por los estrógenos, que determina la talla alta que caracteriza a estas pacientes.

## CONSECUENCIAS DEL HIPERANDROGENISMO

El hiperandrogenismo se ha asociado a importante morbilidad, tanto reproductiva como metabólica y cardiovascular en la mujer.

A nivel reproductivo, el hiperandrogenismo se asocia con trastornos del ciclo menstrual, sangrado uterino anormal, infertilidad, carcinoma endometrial y complicaciones obstétricas.

Durante la adolescencia y la etapa reproductiva puede determinar alteraciones del ciclo menstrual derivadas de una foliculogénesis defectuosa y por ende ciclos anovulatorios. Es por esto que la oligomenorrea es considerada causa y consecuencia del hiperandrogenismo. La ausencia de ovulación determina un estado de hiperestrogenismo, sin oposición de la progesterona, lo que favorece la presencia de sangrado uterino anormal y el desarrollo de una hiperplasia endometrial, sin o con atipias que puede evolucionar a un cáncer de endometrio a futuro.

Las alteraciones del metabolismo asociadas al hiperandrogenismo son el hiperinsulinismo, la dislipidemia, la obesidad, la diabetes tipo 2 (DM2) y el síndrome metabólico.

Durante la pubertad fisiológica, el aumento en la hormona de crecimiento disminuye la sensibilidad a la insulina, incrementando los niveles circulantes de esta. En el caso de las pacientes con hiperandrogenismo, la hiperinsulinemia es un factor importante en la mantención del ambiente androgénico del ovario, ya que estimula de modo directo a las células de la teca, aumentando la producción de andrógenos e inhibiendo la síntesis de SHBG a nivel hepático, lo que hace crecer la fracción de andrógenos libres. Las alteraciones metabólicas son más habituales en las mujeres con hiperandrogenismo que son obesas comparadas con las mujeres con hiperandrogenismo no obesas, tendencia que empeora con los años.

El perfil lipídico en mujeres obesas y no obesas con síndrome de ovario poliquístico es más aterogénico, con menores niveles de colesterol HDL, y aumentos de colesterol total, colesterol LDL y de triglicéridos. La mayoría de las pacientes que presentan hiperandrogenismo asociado a obesidad presentarán síndrome metabólico a futuro. Este cuadro es definido por las guías del ATPIII como la presencia de tres o más de los siguientes criterios: circunferencia de cintura  $\geq 88$  cm, glucosa de ayuno  $\geq 110$  mg/dl, triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl, colesterol HDL  $\geq 50$  mg/dl y presión arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg y una diastólica  $\geq$

85 mmHg. Estos criterios son aplicables a mujeres adultas, no adolescentes, en que el diagnóstico de síndrome metabólico es aún más complejo.

La enfermedad cardiovascular (ECV), que incluye la enfermedad coronaria, accidente vascular encefálico y enfermedad arterial periférica, es la principal causa de muerte en los países desarrollados. Los factores de riesgos para desarrollarla incluyen la dislipidemia, la hipertensión, la diabetes y la obesidad, factores frecuentemente presentes en mujeres con hiperandrogenismo. Se sugiere que este acelera el proceso para desarrollar un perfil cardiovascular de riesgo, aumento de marcadores inflamatorios y aterosclerosis, pero no adelantaría la presentación clínica de los eventos cardiovasculares en mujeres premenopáusicas.

## TRATAMIENTO DEL HIPERANDROGENISMO EN LA ADOLESCENCIA

El tratamiento del hiperandrogenismo en la adolescencia debe ser acorde a las necesidades y expectativas de la paciente. El tratamiento tiene como objetivo la disminución de las manifestaciones del hiperandrogenismo y la corrección de las alteraciones reproductivas y metabólicas asociadas. La base de este manejo es la modificación en el estilo de vida mediante una alimentación saludable y ejercicio regular.

### Estilo de vida saludable

La intervención sobre el estilo de vida desde temprana edad, basada en los hábitos alimentarios y aumento de la actividad física, ha demostrado múltiples beneficios, pues se pretende establecer hábitos saludables que protejan a la niña y adolescente de la morbilidad a largo plazo. En niñas y adolescentes con sobrepeso y obesidad se ha visto que mejora las alteraciones metabólicas, aumenta la SHBG y reduce los niveles de andrógenos.

En mujeres con síndrome de ovario poliquístico se considera como el pilar fundamental y es la primera opción en el manejo, en especial si están

con sobrepeso. Las pacientes que logran disminuir 5% de su peso corporal muestran una disminución en los niveles de testosterona, un aumento de la SHBG y una mejoría del puntaje en la escala Ferriman Gallwey asociado al restablecimiento de un patrón de sangrado cíclico.

## Métodos cosméticos

Son un apoyo a las medidas generales y al tratamiento farmacológico para lograr reducir o eliminar el exceso de pelo. Dentro de las opciones se incluyen la remoción física mediante pinza, el rasurado, la depilación con cera o el uso de cremas depilatorias. Otra alternativa es hacerlos menos visibles mediante decoloración con peróxido de hidrógeno u otros tintes comerciales. Estas medidas son transitorias y deben repetirse cíclicamente, por lo que se sugiere advertir a la paciente y no crear falsa expectativas. Algunas opciones de mayor duración disponibles son la electrolisis (láser diodo o Alexandrita), método que es operador dependiente y consiste en que a través de una luz con una longitud de onda particular se daña el folículo piloso. Las candidatas ideales para estos métodos son aquellas mujeres con pelos oscuros y piel clara.

El inicio de estos métodos dependerá de la necesidad de la paciente y de su comprensión de las reacciones adversas de este tratamiento, así como del tiempo necesario para lograr los efectos deseados. Esto se realiza independiente de la edad, siempre y cuando la adolescente esté motivada y tenga una evaluación dermatológica previa. Los efectos adversos reportados con la electrolisis son poco frecuentes, y entre ellos se describe dolor, eritema, quemadura, despigmentación o cicatrices en el área tratada.

## Manejo farmacológico

Es un complemento al cambio en el estilo de vida y tiene como objetivo tratar las manifestaciones dermatológicas del HA. El manejo farmacológico se basa en el uso de antiandrógenos, los que pueden utilizarse solos o combinados con estrógenos, en los preparados como anticonceptivos orales.

**Anticonceptivos orales.** Los anticonceptivos orales (ACO) suprimen la esteroidogénesis ovárica, aumentan la producción hepática de SHBG y disminuyen de este modo los andrógenos libres. Se recomiendan aquellos asociados a una progestina antiandrogénica, tales como acetato de ciproterona, dienogest, drospirenona o clormadinona, de mayor a menor potencia antiandrogénica. Idealmente se sugiere iniciar terapia con anticonceptivos orales que contengan 35-30 mcg de etinil estradiol en adolescentes con hiperandrogenismo. Las dosis de antiandrógenos que equivalen a 25 mg de espironolactona son: 1 mg de ciproterona, 2 mg de dienogest, 3 mg de drospirenona y 2mg de clormadinona. Si al cabo de 6 meses la respuesta no es satisfactoria o el hiperandrogenismo es muy severo, se puede asociar a otro antiandrógeno.

Como este uso de los anticonceptivos orales para el hiperandrogenismo es *off label* se realizará siempre una consejería acerca de los efectos adversos de estos fármacos, tales como mastalgia, epigastralgia, cefalea, disminución de la libido, hipertensión arterial y trombosis venosa.

## Fármacos antiandrogénicos:

- **Espironolactona:** es un antagonista de aldosterona y del receptor de andrógenos y compite con la dihidrotestosterona, potente andrógeno. Se utiliza en dosis de 50-200 mg al día, fraccionados en 2 o 3 dosis. Los efectos son una reducción del 25% aproximado del pelo terminal en un período de 6 meses. Es importante considerar que después de suspender la terapia, el pelo volverá a crecer con las mismas características previas a la terapia dentro de 3-6 meses, si no se maneja el trastorno de base. Los efectos adversos de la espironolactona son una discreta hipotensión postural e hiperkalemia. No se recomienda en mujeres con antecedente de insuficiencia renal o disautonomía.
- **Finasteride:** es un inhibidor de la 5 alfa reductasa tipo II, con un efecto parcial sobre el exceso de vello. La dosis sugerida

es de entre 5 y 7,5 mg al día. No lo recomendamos en la actualidad en el manejo del hiperandrogenismo en niñas y adolescentes.

- **Flutamida:** es un antagonista no esteroidal del receptor de andrógeno. Las dosis recomendadas son 250-750 mg al día. Dado el potencial deterioro de la función hepática, se debe seguir con un estudio de transaminasas de manera mensual, ya que esta complicación ocurre de forma idiosincrática. Otros efectos de la flutamida son sequedad de la piel, diarrea, náuseas y vómitos. Cabe comentar que está cada día más en desuso, por los riesgos asociados ya descritos.

En toda adolescente se debe advertir acerca del riesgo teratogénico de los antiandrógenos, por lo que se los sugiere asociar a un método anticonceptivo si se está en riesgo de actividad sexual.

**Insulinosensibilizantes.** No son parte del tratamiento del hiperandrogenismo. Un estudio de la base de datos Cochrane demostró que la metformina no tiene efecto alguno sobre el hirsutismo en comparación con los antiandrógenos. En niños y adolescentes, está aprobado su uso solo en las alteraciones del metabolismo de la glucosa. El beneficio de su uso en la mujer adulta con síndrome de ovario poliquístico se comentará en otro capítulo de este libro.

## CONCLUSIONES

Cuando evaluemos pacientes con hiperandroge-nismo, es recomendable no olvidar el motivo de consulta de nuestra paciente, ya que este puede variar con el tiempo. A edades más tempranas podrá ser el acné e hirsutismo, pero en etapas posteriores también podrá estar relacionado con dudas acerca de la fertilidad futura.

Como clínicos debemos hacer una evaluación acuciosa en cada caso. Una adecuada anamnesis y examen físico nos permitirá orientar el estudio de laboratorio y descartar los trastornos específicos para lograr un diagnóstico certero.

Siempre necesitamos considerar las expectativas de la paciente frente al tratamiento, para poder entregarle la información sobre las diferentes alternativas de manejo. El seguimiento de estas pacientes es fundamental para prolongar los logros del tratamiento y disminuir los factores de riesgo de morbilidad en la vida adulta.

## Lecturas recomendadas

- Barth JH, Clark S. Acne and hirsutism in teenagers. Best Practice Res. 2003; 1: 131-148.
- Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. Am J Obstet Gynecol. 2010; 203 (3): 201.e1-5.
- Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. Pediatrics. 2006; 118 (5): 2245-2250.
- Ferriman D, Gallway JD. Clinical assesment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metabol. 1961; 21: 1440-1447.
- Gryngarten M, Bedecarras P, Ayuso S, Bergada C, Campo S, Escobar ME. Clinical assessment and serum hormonal profile in prepubertal hypertrichosis. Horm Res. 2000; 54 (1): 20-25.
- Haring R, Hannemann A, John U, Radke D, Nauck M et al. Age-Specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: 408-415.
- Hernandez MI, Castro A, Bacallao K, Avila A, Espinoza A et al. Hormonal profile and androgen receptor study in prepubertal girls with hypertrichosis. International Journal of Pediatric Endocrinology. 2014; 2014: 6.
- Hickey M, Doherty DA, Atkinson H, Sloboda DM, Franks S, Norman RJ et al. Clinical, ultrasound and biochemical features of polycystic ovary syndrome in adolescents: implications for diagnosis. Hum Reprod. 2011; 26 (6): 1469-1477.
- Jayle MF, Weinmann SH, Baulieu EE, Vallin Y. Isolated post-pubertal virilism in the absence of hidroxylation of steroids in 21C-21 position. Acta Endocrinol (Copenh). 1958; 29: 513-524.

- Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev.* 2003; 24: 302-310.
- Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Human Reprod Update.* 2012; 18: 618-637.
- McCartney RA, Blank S, Prendergast K, CHHabra S, Eagleson C. Obesity and sex steroid changes across puberty: evidence for marked hyperandrogenemia in pre-pubertal and early pubertal obese girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 430-436.
- Merino P, Codner E. Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica: avances en el diagnóstico y manejo. *Rev Chil Endocrinol Metab.* 2010; 3: 36-42.
- Merino P, Codner E, Cassorla F. A rational approach to the diagnosis of polycystic ovarian syndrome during adolescence. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011; 55 (8): 90-98.
- Merino P, Schulin-Zeuthen C, Codner E. Diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico: nuevos fenotipos, nuevas incógnitas. *Rev Méd Chile.* 2009; 137: 1071-1080.
- Pascual R, Gambineri A. Polycystic ovary syndrome. A multifaceted disease from adolescence to adult age. *Ann NY Acad Sci.* 2006; 1092: 158-174.
- Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocrine Reviews.* 2004. 25 (6): 947-970.
- Sane K, Pescovitz OH. The clitoral index: a determination of clitoral size in normal girls and in girls with abnormal sexual development. *J Pediatr.* 1992; 120: 264-266.
- Schindler AE. Antiandrogenic progestins for treatment of signs of androgenisation and hormonal contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Feb 10; 112 (2): 136-141.
- Somani N, Turvy D. Hirsutism: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol.* 2014 Jul; 15 (3): 247-266.
- Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003; 349 (8): 776-788.
- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935; 29: 181-191.
- Verkauf BS, Von Thron J, O'Brien W. Clitoral size in normal women. *Obstet Gynecol.* 1992; 80: 41-44.
- Villarroel C, Merino PM, Lopez P, Eyzaguirre FC, Van Velzen A, Iniguez G et al. Polycystic ovarian morphology in adolescents with regular menstrual cycles is associated with elevated anti-Mullerian hormone. *Hum Reprod.* 2011; 26 (10): 2861-2868.
- Voutilainen R, Jaaskelainen J. Premature adrenarche: Etiology, clinical findings and consequences. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015; 145: 226-236.

## Capítulo 44

# HIPERPROLACTINEMIA

M. SOLEDAD VELASCO L. Y M. CONSUELO ESPINOSA O.

La hiperprolactinemia es una patología frecuente y corresponde a entre 20% y 25% de las consultas por amenorrea secundaria. Se define por la elevación de la concentración plasmática de prolactina mayor a 20 ng/ml en el hombre y mayor a 25 ng/ml en las mujeres (aunque puede haber variaciones, dependiendo del laboratorio). Existen diversas etiologías, siendo las principales la fisiológica (embarazo, lactancia), la secundaria a medicamentos y la tumoral. Se manifiesta clásicamente por un síndrome de amenorrea/galactorrea, pero también puede producir disfunción sexual, osteopenia como consecuencia del hipogonadismo y síndrome de masa hipofisaria. Es necesario un diagnóstico precoz para prevenir sus complicaciones crónicas.

### INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La incidencia anual en jóvenes de 25 a 34 años es de 23,9 por 100.000 mujeres-año. La prevalencia de hiperprolactinemia que ha recibido tratamiento es de 20/100.000 hombres y 90/100.000 mujeres. La prevalencia de prolactinomas con manifestación clínica varía de 6/100.000 a 50/100.000 en los diferentes estudios.

### FISIOPATOLOGÍA

La prolactina es una hormona polipeptídica compuesta de 199 aminoácidos de 23 kDa. El 85% de la prolactina circulante lo hace en forma de

monómero; el resto, como dímero (*big prolactina*) o como polímero (*big-big prolactina*). Esta última tiene menor actividad biológica.

Esta hormona es secretada por las células lactotropas de la hipófisis, que corresponden al 15-20% de las células funcionantes de la hipófisis anterior. Su secreción se encuentra por lo general inhibida por la secreción de dopamina hipotalámica. Existen factores estimulantes de la secreción de prolactina y de su transcripción como la hormona estimulante de tirotropos (TRH, por sus siglas en inglés), péptido vasoactivo intestinal (VIP, por sus siglas en inglés), estrógenos, el ciclo circadiano (aumenta su secreción en la noche), el estrés, etcétera.

La hiperprolactinemia produce amenorrea, al inhibir la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), con la consecuente inhibición de secreción de gonadotrofinas (LH, hormona luteinizante, y FSH, hormona folículo estimulante). La medición plasmática de LH y FSH en estas pacientes se encuentra normal o disminuida.

La función principal de la prolactina es la lactancia, estimulando las células galactóforas de la glándula mamaria. Durante el embarazo, el volumen hipofisario se duplica en función de la proliferación de las células lactotropas. A nivel hipofisario, la prolactina inhibe la pulsatilidad de las gonadotrofinas, produciendo hipogonadismo hipogonadotrófico.

## CAUSAS

Se muestran resumidas en la Tabla 44-1.

### Fisiológicas

- **Embarazo:** durante el embarazo se producen elevaciones de prolactina, con su nivel más alto al momento del parto. Los niveles son variables, entre 200-500 ng/ml, y con probabilidad se debe al aumento de los niveles de estradiol durante el embarazo.
- **Lactancia:** en pacientes con hiperplasia de lactotropos como consecuencia del embarazo, la succión del pezón produce elevaciones muy importantes de prolactina. La succión del pezón en mujeres que no están amamantando produce elevaciones leves de prolactina.
- **Estrés:** el estrés, tanto físico como psicológico, produce alzas de prolactina con valores que por lo común no superan 40 ng/ml.

### Patológicas

Se deben por lo habitual a la producción tumoral de prolactina, disminución de la inhibición a la secreción de prolactina o reducción del *clearance* de prolactina.

- **Tumoral:** los adenomas productores de prolactina o prolactinomas corresponden al 25-30% de los tumores hipofisarios. Estos se dividen en microadenomas, si miden menos de 10 mm, y macroadenomas, si miden 10 mm o más. También puede producirse la co-secreción de prolactina en tumores productores de la hormona de crecimiento (GH). Esto se ve hasta en 50% de los casos de tumores productores de GH o acromegalía.
- **Lesión hipotalámica o hipofisaria (no prolactinoma):** cuando estas lesiones interfieren en la secreción normal de la dopamina desde el hipotálamo a la hipófisis, se pierde el efecto inhibidor de la dopamina sobre la secreción de prolactina. Esto se ve en los tumores hipotalámicos como craneofaringeomas, enfermedades infiltrativas del

hipotálamo como sarcoidosis, sección del tallo hipofisario o adenomas hipofisarios no productores de prolactina.

**Tabla 44-1. Causas de hiperprolactinemia**

<b>Fisiológicas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lactancia</li> <li>• Embarazo</li> <li>• Coito</li> <li>• Ejercicio</li> <li>• Sueño</li> <li>• Estrés</li> </ul>
<b>Patológicas</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Daño de tallo hipofisario <ul style="list-style-type: none"> <li>– Enfermedades infiltrativas</li> <li>– Radioterapia hipofisaria</li> <li>– Quiste de la bolsa de Rathke</li> <li>– Trauma: sección del tallo hipofisario, cirugía supraselar</li> <li>– Tumores: craniofaringioma, germinoma, metástasis hipotalámicas, meningioma, extensión supraselar de masa hipofisaria</li> </ul> </li> <li>2. Hipofisiaria <ul style="list-style-type: none"> <li>– Acromegalia</li> <li>– Hipofisis linfoцитaria o masa paraselar</li> <li>– Macroadenoma (compresión)</li> <li>– Adenoma plurihormonales</li> <li>– Prolactinoma</li> <li>– Cirugía hipofisaria</li> <li>– Trauma</li> </ul> </li> <li>3. Enfermedades sistémicas <ul style="list-style-type: none"> <li>– Tórax: traumatismo de la pared, cirugía, herpes zóster</li> <li>– Insuficiencia renal crónica</li> <li>– Cirrosis</li> <li>– Radioterapia de cráneo</li> <li>– Crisis epiléptica</li> <li>– Síndrome de ovario poliquístico</li> </ul> </li> </ol>
<b>Fármacos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidepresivos: ATC, inhibidores MAO, IRSS</li> <li>• Antihistamínicos (H2): cimetidina, ranitidina</li> <li>• Antihipertensivos: reserpina, verapamilo, alfa metildopa, labetalol</li> <li>• Estrógenos: anticonceptivos orales</li> <li>• Neulépticos/antipsicóticos: haloperidol, risperidona, clorpromazina</li> <li>• Opiáceos y antagonistas de opiáceos</li> </ul>

## Fármacos

Por lo general se produce por un efecto inhibidor dopaminérgico. Los fármacos antipsicóticos que son antagonistas del receptor de dopamina D2 son los que producen con más habitualidad hiperprolactinemia. Entre estos fármacos antipsicóticos, está la risperidona, haloperidol, fenotiazinas. Entre 50% y 100% de los pacientes que reciben risperidona presentan elevación de la prolactina. Algunas pacientes pueden presentar amenorrea-galactorrea e incluso disminución de la masa ósea con el uso prolongado de estos fármacos. La metoclopramida y domperidona también producen hiperprolactinemia, por un mecanismo similar a los antipsicóticos. Esta elevación de prolactina revierte y vuelve a valores normales entre 2-4 días después de su suspensión. Asimismo, los estrógenos producen una elevación de prolactina, y de forma aproximada 30% de las mujeres que toman anticonceptivos orales pueden presentar hiperprolactinemia, pero esta es por lo general leve y asintomática. El mecanismo por el cual se produce la hiperprolactinemia en estos casos parece ser un efecto directo de los estrógenos en la secreción de prolactina.

## Otras causas

El 30% de las pacientes portadoras de síndrome de ovario poliquístico presenta hiperprolactinemia, debido probablemente al hiperestrogenismo relativo. El hipotiroidismo primario también puede producir elevación de prolactina, aunque en la mayoría de los pacientes hipotiroides los niveles de prolactina son normales. El mecanismo sería la mayor estimulación hipofisaria a la producción de prolactina secundario a la elevación de la hormona tiroestimulante (TRH). En la insuficiencia renal crónica igual existe una elevación de los niveles de prolactina, debido a una mayor secreción hipofisaria y a una menor eliminación de prolactina. La hiperprolactinemia en estos pacientes se revierte después de un trasplante exitoso.

La macroprolactinemia se refiere al predominio de los polímeros de prolactina circulante (*big-big prolactina*), que incluso pueden estar unidos a inmunoglobulinas, formando moléculas de gran tamaño (de 150-170 kD). Estas moléculas tienen menos actividad biológica y debe sospecharse su presencia en pacientes con hiperprolactinemia que son asintomáticas. Una forma de diferenciar si estamos ante hiperprolactinemia por monómeros o polímeros de prolactina es pretratar el suero con polietilenglicol para que la macroprolactina precipite antes de medir la prolactina sérica.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la mujer premenopáusica, la hiperprolactinemia produce hipogonadismo, manifestado por oligomenorrea o amenorrea, e infertilidad. Estas manifestaciones pueden estar enmascaradas por el uso de anticonceptivos orales, por lo que debe ser descartada en toda mujer con amenorrea después de la suspensión de anticonceptivos. La galactorrea es otra manifestación de hiperprolactinemia, aunque no está presente en todos los casos. Para que se produzca la galactorrea se requiere una mama expuesta de modo previo a estrógenos o progesterona. A su vez, se puede producir galactorrea en pacientes con niveles normales de prolactina. En estos casos, la galactorrea es producto de una mayor sensibilidad del tejido mamario a la prolactina. Los síntomas de hipogonadismo en la mujer premenopáusica se relacionan con el nivel de la prolactina. Alzas leves de prolactina entre 20-50 ng/ml pueden manifestarse por infertilidad con ciclos menstruales regulares o por secreción insuficiente de progesterona y fase lútea más corta. Los niveles de prolactina entre 50-100 ng/ml producen amenorrea u oligomenorrea, y los niveles sobre 100 ng/ml tienen hipogonadismo con amenorrea. Las mujeres que tienen hipogonadismo secundario a hiperprolactinemia tienen menor densidad mineral ósea (DMO) al diagnóstico. La DMO en columna lumbar está reducida en 25% en estas

pacientes. Las pacientes con hiperprolactinemia y ciclo menstrual normal tienen DMO normal. Al restaurarse las reglas recuperan la densidad ósea, aunque puede no volver a lo normal. En algunos casos la hiperprolactinemia se puede manifestar con signos de hiperandrogenismo, tales como hirsutismo y acné. Esto tal vez se deba al aumento de la secreción de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) desde las glándulas suprarrenales, así como a la disminución de la hormona transportadora de esteroides sexuales (SHBG), que produce un aumento en la testosterona libre.

En la mujer postmenopáusica la galactorrea es rara, pues estas pacientes ya están hipoestrogenicas. A su vez, como estas pacientes ya están hipogonadicas, las manifestaciones clínicas de un prolactinoma por lo común son por efecto de masa tumoral.

En el hombre, la hiperprolactinemia se presenta principalmente como hipogonadismo, manifestado por la disminución de la libido, disfunción erétil e infertilidad. Puede haber ginecomastia (en adolescentes) y muy rara vez, galactorrea. En el largo plazo el hipogonadismo puede producir una disminución de la masa muscular y osteoporosis.

En el caso de los macroadenomas, pueden existir manifestaciones de hipopituitarismo y de “masa” tumoral asociadas (cefalea y alteraciones visuales). Esta última es debido a la compresión del quiasma óptico, siendo la hemianopsia bitemporal la más característica. En el caso de la apoplejía hipofisaria (sangrado tumoral agudo), se observa la alteración de la motilidad ocular asociada a una cefalea intensa.

## DIAGNÓSTICO

La medición de prolactina se realiza por el método de inmunoanálisis o quimioluminiscencia. Con los métodos habitualmente usados por lo habitual se considera normal una concentración plasmática de prolactina menor a 20 ng/ml en el hombre y menor a 25 ng/ml en las mujeres (aunque puede haber variaciones, dependiendo del método usado).

La medición de prolactina debe ser medida en condiciones estables, ojalá al poco tiempo de despertar. El estrés, el ejercicio, la estimulación mamaria, la actividad sexual y los procedimientos quirúrgicos elevan la prolactina.

En los casos de hiperprolactinemia leve o valores un poco sobre lo normal, se debe repetir el examen para confirmar la presencia de hiperprolactinemia. Si existe duda del resultado, se puede efectuar un pool de prolactina o mediciones repetidas cada 15-20 minutos para obtener un promedio de los valores obtenidos. Los estudios dinámicos usados de forma previa para distinguir si la hiperprolactinemia era por un prolactinoma o de otro origen, son poco específicos y no agregan información al otorgado por imágenes actuales como la resonancia magnética.

Frente a la sospecha de macroprolactinemia, se puede confirmar mediante el método de polietilenglicol o por cromatografía. Dado que es una causa frecuente de hiperprolactinemia, en algunos centros este estudio se efectúa de manera rutinaria (ver en causas).

Los niveles de prolactina se correlacionan bien con la etiología. Los macroprolactinomas por lo general presentan niveles > 200 ng/ml. Un nivel > 500 ng/ml es diagnóstico de macroprolactinoma. En las hiperprolactinemias por alteración en la conexión entre el hipotálamo y la hipófisis, los niveles de prolactina casi siempre son < 100 ng/ml. Los medicamentos pueden elevar leve a moderadamente la prolactina, aunque los antipsicóticos y la metoclopramida pueden elevarla a niveles cercanos a 150 ng/ml.

La resonancia magnética de silla turca es fundamental para objetivar y caracterizar el tumor.

En la hiperprolactinemia secundaria a fármacos se sugiere suspender el medicamento en caso de ser posible, y realizar una medición de prolactina en 7 días. Si no se puede suspender y no existe una asociación temporal entre el inicio de la terapia y la hiperprolactinemia, se recomienda efectuar una resonancia magnética de silla turca.

En caso de macroadenomas con niveles de prolactina levemente elevados se debe sospechar

un tumor no funcional, con compresión del tallo o un efecto *hook*. Este último consiste en la saturación de los anticuerpos de señal del ensayo de laboratorio por un exceso de moléculas de prolactina, impidiendo que se forme el sándwich de anticuerpos necesario para medir los niveles de prolactina. Esto lleva a que se pierdan anticuerpos de señal y se obtengan valores falsamente bajos de prolactina. Este fenómeno se ha visto en 5% de los pacientes con macroprolactinomas. Esto se corrige con diluciones seriadas de la muestra (1/100). Con los nuevos ensayos de laboratorio se eliminaría este artefacto.

Una evaluación neurooftalmológica y un campo visual de Goldman deben ser realizados en todo paciente con imagen de tumor cercano al quiasma óptico.

Se debe efectuar un estudio completo de la función hipofisaria en búsqueda de co-secreción de hormona de crecimiento y de hipopituitarismo asociado, principalmente en macroadenomas.

Aunque de modo poco frecuente, el prolactinoma se asocia con una neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM), cuadro genético asociado a hiperparatiroidismo y tumores pancreáticos. Se debe descartar con la medición de calcemia plasmática.

En los pacientes con hipogonadismo asociado a la hiperprolactinemia, independiente de la causa, se debe evaluar la mineralización ósea mediante densitometría ósea (DMO).

## TRATAMIENTO

El tratamiento de elección para los prolactinomas son los agonistas dopaminérgicos (AD), cabergolina y bromocriptina. La cabergolina tiene menos efectos adversos y es más positiva en disminuir la prolactina y en disminuir el tamaño tumoral. En diversos estudios la cabergolina normaliza los niveles de prolactina en 92-95% de los macroadenomas, y en 77-81% de los macroadenomas. En cuanto a la reducción del tamaño tumoral, lo hace en cerca del 90%, mientras que la bromocriptina, en 75%. En general, las dosis utilizadas van de 0,25 a 3 mg/semana.

El seguimiento comprende medición de niveles de prolactina al mes de iniciado el tratamiento y resonancia magnética anual o a los 3 meses en macroprolactinomas con mala respuesta bioquímica o aparición de nueva sintomatología.

En cuanto a la duración del tratamiento con agonistas dopaminérgicos, existen estudios que proponen discontinuarlo de manera progresiva al cabo de 2 años cuando se ha alcanzado normoprolactinemia y la imagen tumoral ha desaparecido o el volumen ha disminuido de modo significativo. El riesgo de recurrencia va de 26-69% y por lo común ocurre en el primer año tras la suspensión, siendo menor en pacientes con normoprolactinemia sin imagen tumoral. Los niveles de prolactina deben ser controlados cada 3 meses el primer año posterior a la discontinuación del tratamiento y luego 1 vez al año. Una nueva resonancia magnética se solicitará en caso de aumento de los niveles de prolactina. En muchos macroprolactinomas, el tratamiento se mantiene en forma permanente.

El 95% de los macroprolactinoma no aumentan de volumen durante el seguimiento sin agonistas dopaminérgicos, por lo que el objetivo principal del tratamiento es restaurar el eje gonadal. Por este motivo, los macroprolactinomas asintomáticos, en los cuales el eje gonadal no está afectado, no requieren tratamiento y solo necesitan un seguimiento anual. Las mujeres premenopáusicas con hipogonadismo que no desean embarazo pueden ser tratadas con agonistas dopaminérgicos o anticonceptivos orales. Sin embargo, no hay estudios comparativos entre estas dos opciones. No se ha encontrado un aumento de volumen tumoral con el uso de anticonceptivos.

En general, se recomienda un tratamiento con médico en: macroprolactinomas, macroprolactinomas que aumentan de volumen, infertilidad, galactorrea importante, ginecomastia, déficit de testosterona, hipogonadismo, acné e hirsutismo.

La cirugía transesfenoidal está indicada en un reducido número de pacientes y se reserva para: aquellos con resistencia a agonistas dopaminérgicos (hiperprolactinemia persistente y estabilidad

o aumento de volumen, pese a dosis máximas toleradas); intolerancia a AD; compresión quiasmática persistente, pese al tratamiento médico óptimo; prolactinoma quístico no respondedor; pérdida de líquido cefalorraquídeo en pacientes en tratamiento con AD; pacientes con patología psiquiátrica con contraindicación de AD; apoplejía hipofisaria (cefalea con compromiso neurológico). La cirugía es efectiva en 80-90% de los microadenomas y en 50% de los macroadenomas. En manos de un cirujano experto, las complicaciones son bajas.

La radioterapia es rara vez utilizada y puede indicarse en casos resistentes y en prolactinomas malignos (casos escasos de invasión y metástasis). En estos últimos, la respuesta al tratamiento es escasa y la sobrevida promedio es de 1 año.

## PROLACTINOMA Y EMBARAZO

La probabilidad de aumento de volumen durante el embarazo es < 3% en microadenomas y cerca del 30% en macroadenomas. El seguimiento no puede realizarse con niveles de prolactina y resonancia magnética durante el embarazo. En los casos de macroprolactinomas se debe seguir con campo visual en cada trimestre. Los agonistas dopaminérgicos deben suspenderse durante el embarazo, aunque se puede utilizar bromocriptina en caso de aparición de síntomas neurológicos, luego de resonancia magnética sin contraste. Existe un menor número de estudios en relación a la cabergolina.

En general, los niveles de prolactina y el tamaño tumoral permanecen estables durante la lactancia. Pacientes con macroadenomas en las que se reinició bromocriptina en el embarazo, no pueden amamantar.

## GALACTORREA SIN HIPERPROLACTINEMIA

Existe un importante número de mujeres que presenta galactorrea con niveles normales de prolactina y con ciclo menstrual normal.

Este fenómeno es conocido como galactorrea idiopática y probablemente se debe a una mayor sensibilidad de los receptores mamarios a niveles normales de prolactina. Es importante evaluar que la descarga por el pezón sea leche o líquido claro, y no estemos ante la presencia de secreción sanguinolenta producto de un tumor mamario. Estos casos de galactorrea idiopática por lo general no requieren tratamiento, pues no hay ninguna enfermedad subyacente. En las pacientes en que la galactorrea sea espontánea o afecte su calidad de vida, el tratamiento con dosis baja de agonistas dopaminérgicos reduce los niveles de prolactina a valores bajo lo normal y disminuye o elimina la galactorrea.

## Lecturas recomendadas

- Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. Pituitary. 2008; 11: 141-146.
- Chanson P, Young J. Traité d'endocrinologie. París: Editorial Médecine-Sciences. Flammarion; 2007.
- Klibanski A. Prolactinoma. N Engl J Med. 2010; 362 (13): 1219-1226.
- Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics-a review. Hum Psychopharmacol. 2010; 25 (4): 281-297.
- Melmed S, Casanueva F, Hoffman A, Kleinberg D, Montori V et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96 (2): 273-278.
- Shimatsu A, Hattori N. Macroprolactinemia: diagnostic, clinical, and pathogenic significance. Clin Dev Immunol. 2012; 2012: 167132.
- Wang A, Mullan R, Lane M, Hazem A, Prasad C et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2012; 1: 33.

## Capítulo 45

# ALTERACIONES DEL CICLO MENSTRUAL EN ADOLESCENTES

CAROLINA SCHULIN-ZEUTHEN P. Y PAULINA MERINO O.

## INTRODUCCIÓN

El ciclo menstrual normal es el resultado de la descamación sincrónica del endometrio que ocurre con un patrón regular de ciclicidad y cantidad. Los ciclos menstruales durante la adolescencia tienen algunas características particulares que los diferencian de los de la mujer adulta, lo que es importante reconocer con el fin de diferenciar aquellos patrones de sangrado fisiológicos de los patológicos en esta etapa de la vida.

Las alteraciones menstruales son un motivo de consulta habitual en los primeros años de edad ginecológica y una causa común de ausentismo escolar. Estas alteraciones pueden ser la primera manifestación de una enfermedad aguda o crónica, por lo que el índice de sospecha debe ser alto.

Se ha considerado que el ciclo menstrual es un buen marcador del estado de salud general de una mujer durante la adolescencia, llegando a considerarse como un signo vital más en esta etapa de la vida por la Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos.

En este capítulo nos referiremos a las características normales del ciclo menstrual de la adolescente. Con posterioridad describiremos sus alteraciones, las cuales hemos dividido en alteraciones de la ciclicidad y de la cantidad del sangrado. Nos enfocaremos principalmente en los cuadros que se presentan con más frecuencia en la adolescencia, tales como amenorrea, oligomenorrea y sangrado uterino anormal.

## CICLO MENSTRUAL NORMAL

El ciclo menstrual normal es producto de la acción coordinada de las señales enviadas por el eje hipotálamo hipofisario al ovario, el que a través de la producción hormonal cíclica genera un crecimiento y una descamación sincrónica del endometrio. Por ende, la presencia de flujo menstrual requiere de la indemnidad de las vías de señalización a nivel de hipotálamo e hipófisis, de la normalidad en la esteroidogénesis y la foliculogénesis ovárica, y de la presencia de un efecto adecuado, que es el útero, y un tracto de salida, que corresponde a la vagina indemne en términos anatómicos.

La llegada del primer ciclo menstrual indica que el desarrollo puberal se ha completado. Por esto es importante reconocer los eventos que indican que la pubertad se ha iniciado y progresó en forma normal. En relación al inicio y evolución de la pubertad en la mujer, entre 85% y 90% comienzan con el desarrollo mamario o telarquia, siguiendo el estirón puberal, la aparición del vello púbico (pubarquia) y al final la llegada de la menarquia. Lo habitual es que en promedio transcurran entre 18 y 24 meses desde la aparición del botón mamario y la llegada del primer sangrado menstrual. Sin embargo, algunos estudios han mostrado que ha habido un adelanto en la telarquia, sin adelanto en la menarquia, probablemente por los factores exógenos estrógeno-símiles (obesidad, contaminantes ambientales) que influyen en el crecimiento de la glándula mamaria, sin activación central del eje.

En el mundo ha habido una tendencia secular en la edad de menarquia, describiéndose un adelanto de 0,3 años por cada década hasta la década de 1970. En Estados Unidos, en la actualidad la menarquia ocurre a los 12,8 años, similar a lo descrito en Chile. En nuestro país, los primeros estudios fueron realizados por la Dra. Eloísa Díaz a fines de 1800, quien describió que la primera menstruación se presentaba a los 16 años en las adolescentes chilenas. En 1974, Rona y colaboradores describieron que la menarquia se había adelantado a los 12,6 años, edad que se ha mantenido estable en las últimas décadas. Se considera normal que la menarquia se presente entre los 10 y 14 años, y no deberían transcurrir más de 3 a 5 años entre la telarquia y la llegada del primer sangrado menstrual. Posterior a la menarquia, los ciclos se hacen cada vez más regulares, reflejando la mayor tasa de ciclos ovulatorios. Algunos estudios de la tasa de ovulación en adolescentes reportan 24% de ciclos ovulatorios el primer año postmenarquia, lo que aumenta a 45% al cuarto año. Es importante destacar que mientras más tarde llega la menarquia, más tiempo demora en lograrse que los ciclos sean ovulatorios y por ende regulares.

Los ciclos menstruales durante la adolescencia suelen ser de frecuencia o periodicidad irregular, lo que refleja la inmadurez del eje hipotálamo hipofisario, propia de esta edad. De acuerdo a un estudio realizado por la OMS que incluyó 3.073 adolescentes, la duración promedio del ciclo menstrual fue de 34 días, con 38% de los ciclos mayor a 40 días. Es por esto que se sugiere considerar como ciclos menstruales normales

aquellos que duran entre 21 y 45 días. Hay que recordar que la duración del ciclo menstrual se calcula como el período que comprende entre el primer día del sangrado y el día anterior del siguiente. En cuanto a la duración del sangrado menstrual se considera normal entre 2 a 7 días, con un flujo normal promedio de 30 ml a 80 ml (Tabla 45-1).

## ALTERACIONES DEL CICLO MENSTRUAL EN LA CICLICIDAD

### Alteraciones en la ciclicidad

En relación a las alteraciones en la ciclicidad menstrual, se describen la amenorrea, la oligomenorrea y la polimenorrea, según si el sangrado no se produce, ocurre con infrecuencia o muy seguido, respectivamente.

La amenorrea corresponde a la ausencia de sangrado menstrual, la que puede ser primaria o secundaria, dependiendo si la amenorrea ocurre antes o después de la menarquia (Tabla 45-2).

### Definiciones:

Amenorrea primaria. Es la ausencia de menarquia a la edad de 15 años, con presencia de caracteres sexuales secundarios, en particular de desarrollo mamario, o a la ausencia de menarquia a los 13 años en ausencia de telarquia. También se considera si han transcurrido más de tres a cinco años desde el inicio del desarrollo de las mamas y la menarquia.

Los últimos estudios en Estados Unidos indican que a los 15 años 98% de las adolescentes habrá tenido su menarquia. Pero cabe reconocer que

**Tabla 45-1. Características de ciclo menstrual normal**

Frecuencia	Menos 5 años postmenarquia	21 a 45 días
	Más 5 años postmenarquia	24 a 35 días
Duración	2 a 7 días	
Cantidad	30-80 ml (3-5 toallas higiénicas o tampones diarios)	

**Tabla 45-2.** Definiciones de amenorrea

Amenorrea primaria	Ausencia de menarquia a los 15 años con desarrollo mamario
	Ausencia de menarquia a los 13 años sin desarrollo mamario
Amenorrea secundaria	Ausencia de menstruación por 6 meses
	Ausencia de 3 ciclos menstruales

depende de la población estudiada y si se aplican criterios de bajar la edad a considerar para iniciar el estudio de la amenorrea.

**Amenorrea secundaria.** Es la ausencia de menstruación por un período de 6 meses en aquellas adolescentes con ciclos menstruales irregulares o durante el primer año postmenarquia. También se considera la ausencia de tres ciclos menstruales consecutivos en aquellas adolescentes con ciclos menstruales regulares previos, entre 21 y 45 días.

**Oligomenorrea.** Es la presencia de menstruaciones infrecuentes y corresponden a ciclos menstruales que duran más de 45 días. Asimismo se ha utilizado como criterio menos de 4 ciclos menstruales en el primer año postmenarquia, menos de 6 ciclos en el segundo año y menos de 8 al año entre el tercer y quinto año postmenarquia.

**Polimenorrea.** Corresponde a la presencia de menstruaciones muy frecuentes con ciclos menstruales que duran menos de 21 días.

### Etiología de los trastornos en la ciclicidad

Para facilitar el estudio de la amenorrea, podemos dividir las diferentes causas de estas según los niveles de estrógenos y gonadotropinas (Tabla 45-3).

**Hipogonadismo hipergonadotrópico.** Es la amenorrea que cursa con bajos niveles de estradiol y elevados niveles de gonadotropinas. Se produce una incapacidad de los ovarios de producir

esteroides sexuales e inhibina B, lo que lleva a una ausencia de retroalimentación negativa a nivel hipofisario, con lo cual se elevan los niveles de la hormona folículo estimulante (FSH, por sus siglas en inglés). Esta falla gonadal es causa de 48,5% de los casos de amenorrea primaria.

Dentro de las causas de amenorrea con gonadotropinas elevadas debemos considerar las siguientes:

1. Anomalías cromosómicas que llevan a una disgenesia gonadal donde la causa más común es el síndrome de Turner. Este síndrome da cuenta del 29,5% de todas las amenorreas primarias y se caracteriza por la ausencia parcial o completa de un cromosoma X que determina un fenotipo característico. Este fenotipo corresponde a talla baja, hipogonadismo, orejas de implantación baja, paladar alto, micrognatia, implantación baja del pelo, cuello alado, cúbito valgo, cuarto metacarpiano corto, entre otros. A este síndrome también se le pueden asociar malformaciones cardiovasculares, renales y trastornos autoinmunes. Alrededor de entre 20% y 30% de las pacientes con síndrome de Turner presentan pubertad espontánea y entre 2% y 5% presentan una menarquia, por lo cual igual es parte del diagnóstico diferencial de la amenorrea secundaria. Otras disgenesias gonadales 46XX y 46XY son menos frecuentes, pero también se deben considerar. No debemos olvidar buscar la presencia de fragmentos del cromosoma Y en todas las pacientes con disgenesia gonadal y gónadas intraabdominales, por

**Tabla 45-3.** Causas de amenorrea según niveles hormonales

	Estrógenos		Gonadotrofinas		
	Bajos	Normales	Bajas	Normales	Elevadas
<b>Hipotálamo</b>					
Trastornos de la conducta alimentaria	X		X		
Amenorrea por ejercicio	X		X		
Medicamentos	X		X		
Enfermedad crónica	X		X		
Estrés	X		X		
Síndrome de Kallmann	X		X		
Tumores SNC	X		X		
Inmadurez eje HHO		X		X	
<b>Hipófisis</b>					
Tumores SNC	X		X		
Déficit aislado de gonadotrofinas	X		X		
Enfermedades infiltrativas	X		X		
<b>Ovario</b>					
Disgenesia gonadal	X				X
Falla ovárica prematura	X				X
Quimioterapia	X				X
Radiación	X				X
<b>Útero</b>					
Embarazo		X		X	
Insensibilidad andrógenos		X		X	
Síndrome de Asherman		X		X	
Agenesia uterina		X		X	
Agenesia cervical		X		X	
<b>Vagina</b>					
Himen imperforado		X		X	
Tabique vaginal		X		X	
Agenesia vaginal		X		X	
<b>Endocrinopatías</b>					
Alteraciones tiroideas		X		X	
Hiperprolactinemia	X		X		
Síndrome de ovario poliquístico		X		X	
Hiperplasia suprarrenal congénita		X		X	
Síndrome de Cushing		X		X	

Modificado de Merino, PM. Amenorrea primaria en la adolescente y pronóstico de fertilidad. In: Mackenna, A, ed. Reproducción humana e Infertilidad. Primera. Santiago, Chile. Editorial Mediterráneo, 2013:151-159.

el potencial riesgo de malignidad descrito en estos casos.

Frente a pacientes con hipogonadismo hipergonadotrópico debe asimismo descartarse una premutación de X frágil, cuadro clínico que suele ser más sutil y que se presenta tras una pubertad normal, con ciclos menstruales regulares que se detienen.

2. Insuficiencia ovárica prematura de causa autoinmune. Se produce una infiltración linfocitaria de las células estromales del ovario. Este cuadro que puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes como tiroiditis, enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo, vitíligo y diabetes tipo 1.
3. Insuficiencia ovárica secundaria a radioterapia o quimioterapia. De los sobrevivientes de un cáncer en la infancia entre 6% y 8% presentan una falla ovárica prematura. Esta puede ser por efecto de la quimioterapia, principalmente aquella basada en agentes alquilantes. El daño dependerá de la edad de la paciente, dosis recibidas y tiempo de exposición, siendo mayor mientras más cerca está la paciente de su pubertad. La radioterapia pélvica puede producir tanto un daño ovárico como uterino, por lo que es necesario preguntar por ella siempre.
4. Causas metabólicas como la galactosemia

**Hipogonadismo hipogonadotrópico (HH).** Es la amenorrea que se presenta con niveles bajos de hormona folículo estimulante y estradiol. Esto puede ser secundario a una alteración en la producción hipotalámica de GnRH o a una falla en la producción de las gonadotrofinas por la hipófisis. Las causas de esta alteración del eje hipotálamo-hipófisis pueden ser congénitas, adquiridas o funcionales.

Dentro de las causas congénitas de hipogonadismo central encontramos desde los déficits aislados de gonadotrofinas por una mutación en la subunidad beta de la hormona folículo estimulante u hormona luteinizante, hasta el síndrome de Kallman que cursa con déficit de

GnRH y alteraciones del olfato en grado variable. Se han identificado alteraciones en numerosos genes, tales como *KAL1*, *GnRHR*, *KISS1*, *TAC3*/*TACR3*, *FGFR1/FGF8*, *PROK2/PROKR2*, *NELF*, *CDHD7*, *HS6ST1*, *WDR11*, *SEMA3A*, entre otros, que pueden determinar diferentes cuadros clínicos. En estos casos, por lo general la amenorrea se asocia a pubertad ausente o detenida con un fenotipo clínico característico.

El retraso del crecimiento y desarrollo constitucional también se presenta con niveles bajos de esteroides sexuales y gonadotropinas. Se caracteriza por un crecimiento lento y una maduración ósea tardía asociado al retraso puberal. El desarrollo se completará de manera normal, aunque más tardía. Por lo común hay antecedentes familiares de pubertad retrasada, pero sigue siendo un diagnóstico de exclusión, por lo que deben descartarse otras patologías como desnutrición y enfermedades crónicas.

Dentro de las causas adquiridas de déficit central están las enfermedades infiltrativas de la hipófisis, tales como sarcoidosis, hemocromatosis, histiocitosis X, y tumores como adenomas hipofisarios, craneofaringioma, etc. También puede producirse por enfermedades crónicas, drogas y antecedente de radioterapia cerebral. En estos casos se suelen asociar otras deficiencias hormonales al hipogonadismo.

La hiperprolactinemia igual causa un déficit en la secreción de GnRH, alterando la pulsatilidad. En la adolescencia no debemos olvidar que algunos fármacos que interfieren en el sistema dopamínérgico pueden producirla, tales como antipsicóticos, inhibidores de la recaptura de la serotonina y la domperidona, etcétera.

Dentro de las causas funcionales se encuentra la amenorrea hipotalámica funcional que se produce por una supresión en la pulsatilidad de GnRH, asociado a un hipercortisolismo o síndrome de Cushing, debido a algún estrés en una paciente con una susceptibilidad individual. Asimismo acá caen aquellas amenorreas en un contexto de trastornos de la conducta alimentaria, ejercicio de alto rendimiento o estrés psicológico

severo. En las adolescentes con trastornos de la conducta alimentaria, en particular los de tipo restrictivo la amenorrea se produce por diversos factores como la pérdida de peso, la conducta alimentaria anormal, la disminución de la masa grasa y consecuente hipoleptinemia y el estrés psicológico. Es importante destacar que en algunos casos la amenorrea puede presentarse antes de la baja de peso y puede durar hasta un año después de la recuperación de este. Sin embargo, también es importante la resolución de los problemas emocionales y la normalización de los niveles de cortisol para la recuperación de la amenorrea en estas pacientes. Se ha visto que la leptina, hormona secretada por el tejido adiposo, tendría un rol en la homeostasis energética de pacientes con trastornos alimentarios, y existen estudios que han demostrado una recuperación de la pulsatilidad de la hormona luteinizante al aportar leptina recombinante en pacientes con anorexia nerviosa.

Además, el ejercicio de alto rendimiento puede provocar alteraciones en la ciclicidad menstrual, por un balance negativo entre el aporte calórico y el gasto energético. El cuadro más severo corresponde a la tríada del atleta, caracterizada por amenorrea, trastorno de la conducta alimentaria y osteoporosis.

Las enfermedades crónicas producirán una alteración en la función hipotalámica hipofisaria, en particular las que producen mala absorción de nutrientes o pérdida proteica como la enfermedad celiaca, diabetes e insuficiencia hepática y renal.

**Amenorrea normogonadotrópica.** Dentro de las amenorreas primarias normogonadotropas destacan las anormalidades en el tracto de salida, tales como agenesia uterina, cervical o vaginal, los tabiques vaginales transversales y el himen imperforado, las que serán discutidas en otro capítulo de este libro.

También incluimos en este grupo la insensibilidad a los andrógenos, que es una patología poco frecuente ligada al X, la cual se produce por un defecto en el receptor de andrógenos.

Serán pacientes 46XY con fenotipo femenino con desarrollo mamario, pero escaso vello pélvico.

Asimismo debemos considerar las alteraciones endocrinas de la función tiroidea, el síndrome de Cushing o hipercortisolismo, la enfermedad de Addison, el síndrome de ovario poliquístico y la hiperplasia suprarrenal congénita, temas que serán tratados en el capítulo respectivo.

### Estudio en las alteraciones de la ciclicidad

Al enfrentarnos con una paciente con amenorrea, debemos realizar una detallada historia clínica, personal y familiar. En relación a la anamnesis personal, hay que tener en consideración los antecedentes de patología crónica o enfermedades oncológicas, el tiempo de los eventos puberales y construir la curva de crecimiento para determinar eventuales cambios en el peso. Evaluar el estrés psicológico, los patrones de actividad física y de alimentación, el consumo de fármacos, y en particular los medicamentos que elevan la prolactina o los anticonceptivos hormonales, así como el consumo de drogas. Se deben identificar los problemas en el tránsito intestinal, galactorrea, presencia de alteraciones visuales o del olfato. La historia de dolor abdominal puede sugerirnos alguna malformación mülleriana obstructiva. En los antecedentes familiares, se debe prestar atención a la historia de un retraso puberal, presencia de patología tiroidea, síndrome de ovario poliquístico o problemas de fertilidad en los padres y hermanos.

Siempre cuando estamos frente a una paciente joven con amenorrea, hay que descartar una causa fisiológica de amenorrea que es el embarazo, por lo que es importante averiguar sobre la vida sexual de la adolescente en privado y en un ambiente de confidencialidad.

En relación al examen físico, se debe constatar el peso, la talla y los segmentos corporales, ya que en aquellos casos con una talla baja o menor a su carga genética se sospechará un síndrome de Turner y buscará dirigidamente estígmas de este cuadro clínico. Se debe medir la presión

arterial y evaluar la distribución de la grasa corporal, alteraciones que podrían orientar a un síndrome de Cushing. Se debe evaluar siempre el desarrollo puberal y determinar el estadio de Tanner de mamas y vello púbico, palpar la tiroides y buscar la presencia de hirsutismo, acné, alopecia o galactorrea. En la palpación abdominal, descartar tumores abdominales. Al examinar genitales se puede ver el grado de estrogenización por el aspecto de la mucosa vaginal; en este minuto hay que aprovechar de evaluar la permeabilidad himeneal, sobre todo ante una paciente con amenorrea primaria. En los casos en que el himen no esté perforado, se puede visualizar abombamiento si ya ha ocurrido la menarquia y existe un hematocolpos; si a la inspección no queda claro la permeabilidad himeneal, se puede usar una tórula húmeda fina o sonda fina para comprobarla, evitando tocar los bordes himeneales que pueden generar malestar. Se debe buscar dirigidamente clitoromegalia, que es una manifestación de hiperandrogenismo severo. En las pacientes que ya han iniciado relaciones sexuales, debe completarse el examen ginecológico con un tacto vaginal para evaluar tamaño uterino y presencia de tumores ováricos.

En relación al estudio de laboratorio e imágenes de una amenorrea primaria (Figura 45-1), en ausencia de desarrollo puberal se sugiere medir gonadotropinas (FSH), las cuales si están elevadas, es decir, estamos frente a un hipogonadismo hipergonadotrópico, se debe solicitar un cariotípico. Si las gonadotropinas están bajas o normales, el estudio debe enfocarse en buscar enfermedades crónicas, anorexia nerviosa, endocrinopatías y descartar lesiones tumorales del sistema nervioso central. En las amenorreas primarias con desarrollo puberal normal, se sugiere evaluar la anatomía del tracto genital con una ecografía pélviana o resonancia magnética. Si el útero está ausente, se debe solicitar un cariotípico para diferenciar entre una insensibilidad a andrógenos (46XY) y una agenesia mülleriana (46XX). Si el útero está presente y hemos descartado una obstrucción en el tracto de salida como himen imperforado,

tabique vaginal o agenesia cervical o vaginal, debemos descartar una patología endocrina. Este enfoque será semejante a una amenorrea secundaria a la cual nos referiremos después. En las pacientes con amenorrea secundaria u oligomenorrea (Figura 45-2), después de haber descartado el embarazo, se sugiere solicitar TSH y prolactina. En los casos que presenten signos clínicos de hiperandrogenismo, hay que completar el estudio con testosterona total, SHBG, DHEAS y 17 OH-progesterona, los que deben ser solicitados en fase folicular precoz en la oligomenorrea y en cualquier momento ante una amenorrea. En las pacientes en las que se pesquisa testosterona total o DHEAS muy elevadas, se debe solicitar imágenes de pelvis para descartar tumores ováricos o suprarrenales productores de andrógenos.

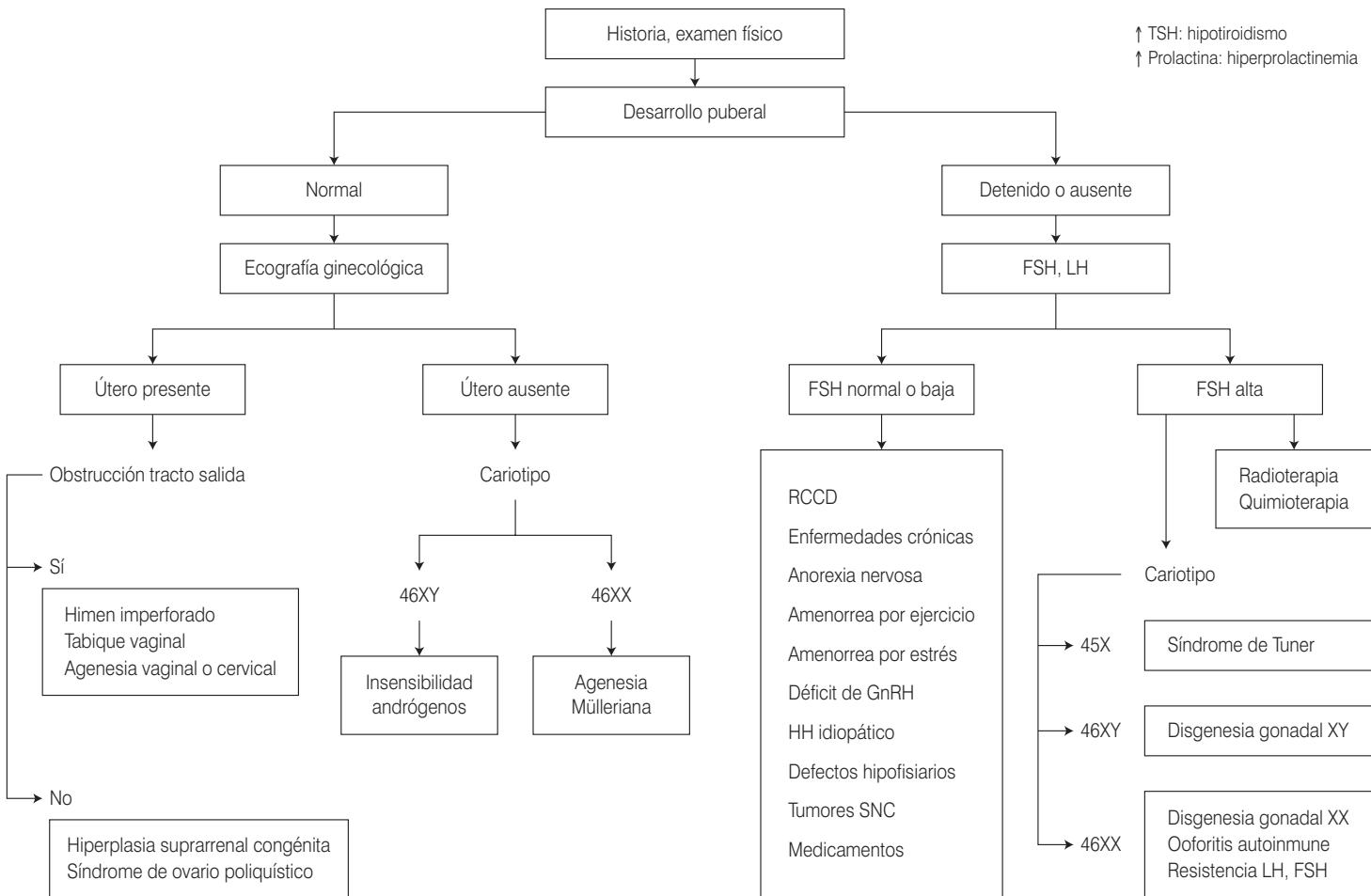
El uso de la clásica prueba de progesterona, que consiste en administrar por 10 días una progestina para lograr un flujo rojo, no se recomienda en el grupo de las adolescentes. Esto debido a que la principal causa de amenorrea primaria en estas pacientes es el hipogonadismo, lo que resulta en una prueba negativa. La adición de estrógenos a la progestina tiende a retrasar el diagnóstico, pues en casos severos, con un útero prepuberal, se requiere estar expuesto muchos meses a estrógenos para luego inducir un sangrado con progesterona. Además, es importante estar seguros de que no se está en presencia de patología obstructiva, pues una prueba negativa puede ser reflejo de una obstrucción del tracto de salida.

En los casos de polimenorrea debe descartarse el consumo de fármacos como espironolactona, alteraciones tiroideas e hiperprolactinemia. También debe realizarse una ecografía para descartar alguna patología endometrial, aunque es de baja frecuencia a esta edad.

### **Manejo de los trastornos de la ciclicidad**

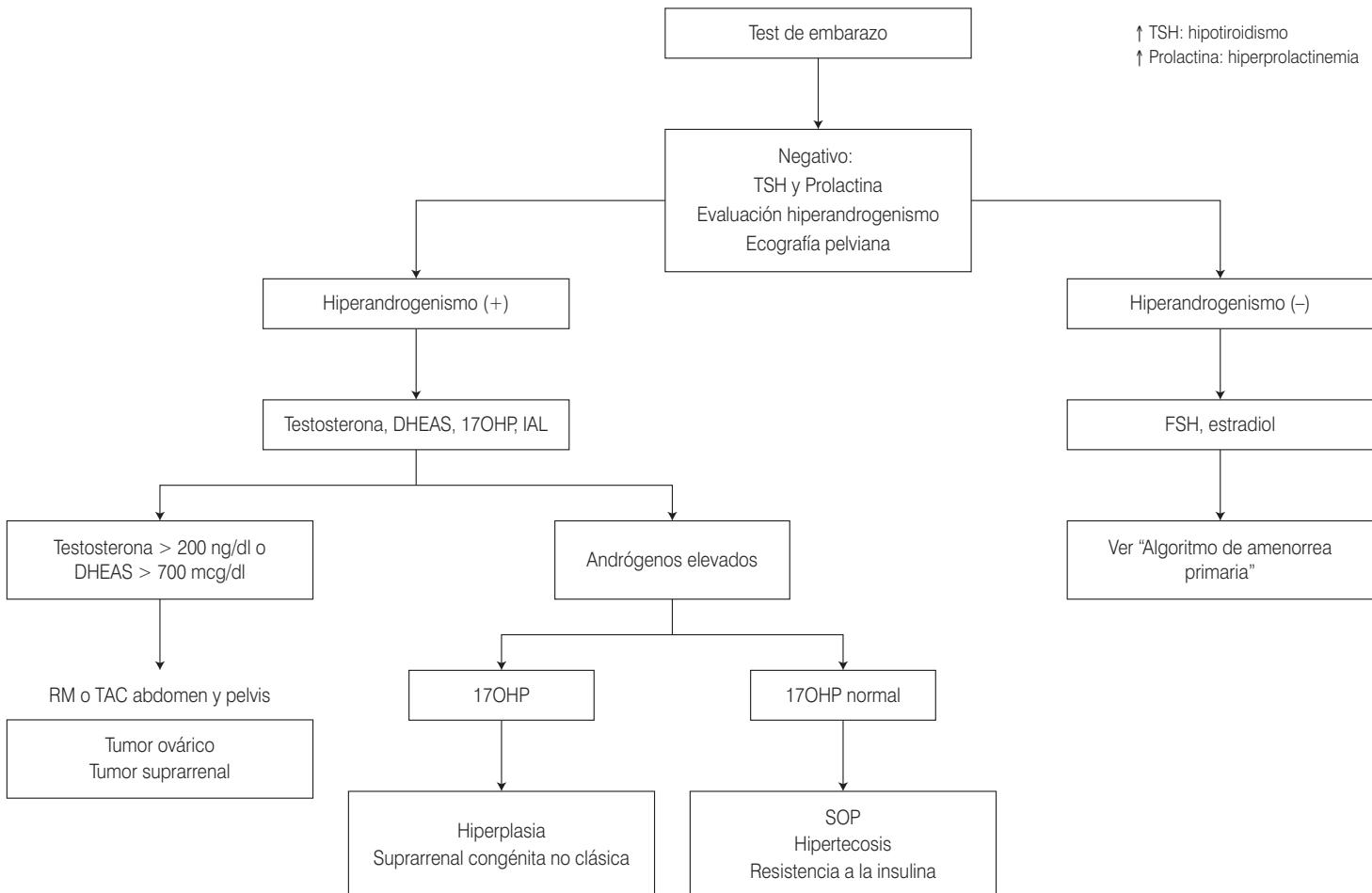
El manejo dependerá siempre de la causa que origine el trastorno, por lo que a menudo se requiere un manejo multidisciplinario con endocrinólogos, pediatras, nutriólogos, entre otros.

Figura 45-1. Algoritmo diagnóstico de amenorrea primaria



RCCD: retraso constitucional del crecimiento y desarrollo; HH: hipogonadismo hipogonadotropo; SNC: sistema nervioso central.

Figura 45-2. Algoritmo diagnóstico de amenorrea secundaria



Las pacientes con trastornos de la conducta alimentaria deben tratarse siempre en forma multidisciplinaria para lograr la recuperación del peso y la resolución del trastorno emocional. En general, no se recomienda la sustitución hormonal en la fase aguda de una anorexia, a excepción de que se presente un deterioro óseo y no se logre recuperar el peso ideal. En estos casos se sugiere usar estradiol transdérmico.

Si la paciente no tiene desarrollo puberal o no lo ha completado, se deberá suplementar en forma gradual y secuencial con estrógeno y progesterona. Esto con el fin de lograr un adecuado crecimiento de mamas y útero. En el largo plazo se debe mantener una dosis adecuada de estrógeno para promover una ganancia de masa ósea, mantener los caracteres sexuales secundarios y un desarrollo uterino que a futuro pueda albergar una gestación. En las mujeres con útero presente no se debe olvidar la adecuada oposición de progesterona para prevenir la hiperplasia y cáncer endometrial, la cual se realiza después de dos años de suplementación con estrógenos, o cuando tenga un endometrio proliferativo.

Frente a la patología mülleriana obstructiva, se deberá realizar la corrección quirúrgica en forma oportuna y por un equipo especializado, para prevenir la aparición de endometriosis, entre otros. En las ocasiones en que no se puede realizar la resolución quirúrgica al momento del diagnóstico, se sugiere mantener a la paciente en amenorrea, induciendo farmacológicamente una atrofia endometrial hasta su solución más definitiva.

## ALTERACIONES DEL CICLO MENSTRUAL EN LA CANTIDAD

### Sangrado uterino anormal

En 2011, el grupo de trastornos menstruales de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) propuso una nueva clasificación para definir las alteraciones del sangrado menstrual y así evitar términos usados en el pasado y que podrían ser poco claros. Esta nueva

terminología abarcaría los conceptos antiguos de metrorragia, menorrhagia o sangrado uterino disfuncional.

**Sangrado uterino anormal:** se lo definió como aquel sangrado del cuerpo uterino que es anormal en volumen, regularidad, temporalidad y que ha estado presente durante la mayor parte de los últimos seis meses. El sangrado uterino anormal agudo se distingue como un episodio de sangrado abundante que, en opinión del médico, es de gravedad suficiente para requerir la intervención inmediata para prevenir una mayor pérdida de sangre. El sangrado intermenstrual se define como el que ocurre entre menstruaciones claramente definidas como cíclicas y predecibles.

Este mismo grupo acuñó el acrónimo PALM-COEIN para ordenar las causas del sangrado uterino anormal. PALM correspondería a causas estructurales o anatómicas, es decir, pólipos, adenomiosis, leiomioma, malignidad e hiperplasia; y COEIN correspondería a causas no estructurales ni anatómicas: coagulopatías, disfunción ovulatoria, causas endometriales (no proliferativas), causas iatrogénicas y aquellas no clasificadas. Hay que tener en consideración que ambos tipos de causas pueden coexistir en una misma paciente.

El sangrado uterino anormal es frecuente en la adolescencia, aunque las causas estructurales o anatómicas son poco habituales, por lo que nos referiremos principalmente a las causas no estructurales.

### Causas de sangrado uterino anormal

**Coagulopatías.** Son la causa de 20% del sangrado uterino anormal de las adolescentes. En aquellas adolescentes que presentan un sangrado uterino anormal excesivo, entre 5% y 36% de ellas tienen una enfermedad de Von Willebrand y entre 3% y 44%, una disfunción plaquetaria. Estos datos llevan al Colegio estadounidense de Ginecólogos y Obstetras a recomendar realizar estudios dirigidos a buscar estos trastornos en las pacientes que presentan sangrado uterino anormal desde la menarqua.

Otros elementos que nos deben hacer sospechar de desórdenes en la coagulación son el antecedente de epistaxis que dura más de 10 minutos, sangrado gingival sin enfermedad periodontal, equimosis fáciles, sangrado mayor a 5 minutos con una herida pequeña, necesidad de transfusión, anemia severa, sangrado inesperado en alguna cirugía, sangrado excesivo en un procedimiento odontológico, hematuria o sangre en las deposiciones e historia familiar de algún trastorno de coagulación, o con síntomas sugerentes de estos.

También se deben considerar en este grupo los déficits plaquetarios secundarios a leucemia, aplasia medular, tratamientos oncológicos, púrpura trombocitopénica y enfermedades autoinmunes. Una falla hepática o renal igual puede alterar la coagulación y generar un sangrado uterino anormal, por lo que se sugiere siempre descartarlas.

**Disfunción ovulatoria.** Es la causa más frecuente de sangrado uterino anormal en la adolescencia, y por lo general se presenta como un sangrado impredecible de cantidad normal, pero en ocasiones puede determinar un sangrado uterino excesivo.

Durante los primeros años de menstruación la causa más habitual de alteración en la ovulación es la inmadurez del eje hipotalámico hipofisario, ya que al no haber ovulación, no se produce la deciduación endometrial y el endometrio queda inestable y se descama en forma irregular.

En este grupo debemos considerar todas las causas descritas con anterioridad que pueden producir anovulación, en particular los trastornos endocrinológicos como enfermedad tiroidea, suprarrenal, la hiperprolactinemia y el síndrome de ovario poliquístico. La inmadurez del eje hipotálamo hipofisario debe ser siempre un diagnóstico de exclusión.

**Causas endometriales.** Dentro de las causas endometriales se encuentran los defectos en la producción local de vasoconstrictores (endotelina 1 y prostaglandina F<sub>2α</sub>), una lisis acelerada del coágulo (excesiva producción de activador del plasminógeno), o un aumento de las sustancias

que producen la vasodilatación. Sin embargo, estas alteraciones no son evaluables en la práctica clínica por los métodos de laboratorio actuales.

Las inflamaciones e infecciones endometriales pueden ser asimismo causas de sangrado endometrial asincrónico. Durante la adolescencia tiene particular relevancia la infección por *Chlamydia trachomatis*, que en nuestro país afecta a 7,9% de las mujeres jóvenes que consultan en ginecología.

**Causas iatrogénicas.** Entre las causas iatrogénicas se incluyen los fármacos que puedan tener un efecto a nivel endometrial y aquellos que alteren la coagulación o la ovulación.

Dentro de los fármacos se pueden encontrar los anticonceptivos hormonales en sus distintas presentaciones y preparaciones (combinados o de progestinas puras), ya sea por vía oral o transdérmica, dispositivos intrauterinos o subcutáneos de depósito.

Por otra parte, no hay que olvidar los fármacos que interfieren con el metabolismo de la dopamina, los anticonvulsivantes como el ácido valproico y la espironolactona.

**Causas no especificadas.** Dentro de esta categoría debemos considerar las malformaciones arteriovenosas uterinas que pueden manifestarse por un sangrado excesivo. Entre las adolescentes no debemos olvidar tampoco los tumores ováricos, productores de esteroides que llevan a un engrosamiento endometrial y a un sangrado anormal posterior.

Siempre debemos pensar en un embarazo o posibles complicaciones de este, tales como el aborto o el embarazo ectópico.

En la Tabla 45-4, se presentan las características del sangrado uterino según etiologías de la clasificación PALM-COEIN (Figura 45-3).

### Enfoque de paciente con sangrado uterino anormal

Para términos prácticos consideraremos que un sangrado es excesivo en cuantía cuando dura más de 7 días, requiere un cambio de toallas

**Tabla 45-4.** Características del sangrado uterino según etiologías de clasificación PALM-COEIN

	Volumen			Regularidad			Frecuencia			Duración		
	Abundante	Normal	Escaso	Regular	Irregular	Ausente	Frecuente	Normal	Infrecuente	Prolongada	Normal	Corta
Pólipo	X	X		X	X		X	X	X	X	X	
Adenomiosis	X			X				X		X	X	
Leiomioma	X			X				X		X	X	
Malignidad o hiperplasia	X				X		X	X		X		
Coagulopatía	X			X				X		X		
Anovulación	X	X	X		X	X	X		X	X	X	X
Endometrial	X	X	X	X	X			X		X	X	X
Iatrogenia	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
No clasificada	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

o tampones higiénicos más seguidos que cada una hora, tiene coágulos mayores de 2,5 cm o se registra un pictograma con puntaje mayor a 100. El pictograma consiste en un registro del número de toallas o tampones a los cuales se les asigna un puntaje según la cantidad de sangre que contienen y se suman al término del ciclo.

Es importante realizar una anamnesis detallada y prestar mucha atención al patrón menstrual precedente, ya que si en forma previa los ciclos eran irregulares, nos orienta a una disfunción ovulatoria. Además, si la paciente presenta menstruaciones abundantes desde la menarquía, es sugerente de un trastorno de la coagulación. Se debe preguntar por consumo de fármacos y de otras patologías crónicas no registradas antes. Se debe indagar por la actividad sexual, uso de métodos anticonceptivos y por la posibilidad de un traumatismo genital. Y preguntar siempre por los antecedentes familiares como se ha comentado de modo previo.

**Figura 45-3.** Clasificación PALM-COEIN de sangrado uterino anormal

<b>P</b>	Pólipo
<b>A</b>	Adenomiosis
<b>L</b>	Leiomioma
<b>M</b>	Malignidad o hiperplasia endometrial
<b>C</b>	Coagulopatía
<b>O</b>	Anovulación
<b>E</b>	Endometrio factores locales, <i>endometritis por Chlamydia</i>
<b>I</b>	Iatrogenia
<b>N</b>	No clasificadas, <i>tumores ováricos productores de hormonas</i>

En azul se destacan las etiologías más frecuentes en adolescentes.

En el examen físico lo primero es evaluar el compromiso hemodinámico de la paciente, constatar los signos vitales y buscar la presencia de ortostatismo, con el fin de definir el mejor tratamiento y la urgencia de este. En el examen general, buscar signos sugerentes de problemas endocrinológicos o de coagulación.

En pacientes sin actividad sexual se puede realizar un examen genital externo, principalmente para descartar que el sangramiento sea producto de un trauma vaginal, lo que se puede complementar con una ecografía ginecológica por vía transabdominal. Si la adolescente es activa en términos sexuales, se recomienda efectuar un examen pelviano y especuloscopia para descartar que el sangrado sea de origen vaginal o cervical. El tacto bimanual ayudará a evaluar el volumen uterino o anexial, sugerente de embarazo o tumor.

En relación al estudio de laboratorio se debe solicitar un hemograma con recuento de plaquetas, ferritina, subunidad  $\beta$ HCG, TSH, prolactina, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y perfil bioquímico para hacer una evaluación de la función renal y hepática. Se sugiere derivar a hematología si tras el examen inicial existen dudas de solicitar el estudio de la enfermedad de Von Willebrand y de disfunción plaquetaria. En pacientes sexualmente activas, hay que realizar detección de *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*.

La ecografía ginecológica, transvaginal o transabdominal, según si la paciente ha iniciado o no relaciones sexuales, nos permitirá evaluar el grosor endometrial y descartar tumores ováricos que pudieran ser productores de esteroides sexuales. En los casos en que no haya respuesta al tratamiento habitual, puede considerarse realizar una ecografía con Doppler o resonancia magnética nuclear en busca de patologías menos frecuentes como malformaciones vasculares o pólipos endometriales.

## Manejo de sangrado uterino anormal

Frente a una paciente con un sangrado uterino anormal agudo, primero que nada debemos estabilizar la hemodinamia y según necesidad aumentar el volumen intravascular con cristaloides o coloides. Evaluar la transfusión de hemoderivados en caso de que la anemia sea importante y el compromiso general no mejora con la reposición del volumen.

En los casos de sospecha de sangrado por disfunción ovulatoria se debe privilegiar el tratamiento médico con aporte de estrógenos en altas dosis. Este tratamiento genera un vasoespasmo a nivel uterino, regenera el endometrio y aumenta los factores de coagulación. Por esto también responderán a este tratamiento la mayoría de las pacientes con defectos en la hemostasia.

Frente a una paciente con sangrado leve y con valores de hemoglobina  $> 12$  g/dl, podemos realizar un seguimiento con calendario menstrual y promover la descamación cíclica y controlada del endometrio con anticonceptivos orales o progesterona cíclica. La progesterona se sugiere administrar por 12 días al mes, e iniciarla entre los días 12 a 14 del ciclo. Con respecto a los anticonceptivos orales, estos deben contener 30  $\mu$ g de etinilestradiol y 150 mg de levonorgestrel.

Frente a un sangrado moderado que no provoca inestabilidad hemodinámica y con hemoglobina entre 10 y 11 g/dl, podemos aportar el estrógeno en forma ambulatoria con anticonceptivos orales combinados. Existen variados esquemas posibles, sugerimos un comprimido cada 12 horas hasta que se detenga el sangrado y después seguir con uno diario hasta completar los 21 días.

En pacientes con sangrado importante con hemoglobinas  $< 10$  mg/dl, con o sin inestabilidad hemodinámica, se sugiere manejar hospitalizada. En estos casos, además del aporte de fluidos y de manera eventual hemoderivados, se deben aportar estrógenos en altas dosis, ya sea por vía parenteral o por vía oral. Para vía oral se sugiere

usar anticonceptivos con 30 µg de etinilestradiol y comenzar con un comprimido cada 6-8 horas hasta que baje de forma considerable la cuantía del sangrado (2 a 4 días), asociado a un antiemético 2 horas antes de aportar la dosis de estrógenos. Luego se puede ir bajando de modo progresivo la dosis a 3 comprimidos al día por 3 días, 2 comprimidos al día por 14 días y evaluar realizar la pausa según recuperación de la anemia, idealmente hematocritos sobre 30%. Después seguir uso habitual con un comprimido al día por 6 meses. En los casos más severos con hemoglobinas bajo 7 e inestabilidad hemodinámica, puede comenzarse con un comprimido cada 4 horas. La alternativa para usar por vía parenteral es con estrógenos conjugados endovenosos, 25 mg cada 4 o 6 horas hasta 6 dosis, y después continuar con esquema oral. Sin embargo, la presentación para ser empleada por esta vía no se dispone en muchos países, por lo que a menudo usamos la vía oral en forma preferente, o en casos de intolerancia franca a los estrógenos, la vía transdérmica (parches), según experiencias locales.

En todos los casos que presenten anemia se deben restablecer los depósitos de fierro y aportar este mismo por vía oral o endovenosa (Venofer®, Andrómaco-Mastercare).

El ácido tranexámico, que es un antifibrinolítico que ha demostrado disminuir en 50% la cuantía del flujo menstrual, puede usarse en estas pacientes. Este compuesto puede ser de utilidad en pacientes portadoras de enfermedad de Von Willebrand al igual que el uso de desmopresina.

En pacientes con contraindicación para utilizar estrógenos, otras alternativas para frenar el sangrado son el uso de progesterona en dosis elevadas (acetato de medroxiprogesterona 20 mg, cada 8 horas), análogos de GnRH o dispositivos intrauterinos con levonorgestrel, pero existe menos evidencia en el manejo del sangrado uterino anormal con estos medicamentos en el grupo de las adolescentes.

En general, se espera que el sangrado cese en las primeras 48 horas de tratamiento. Si persiste se deben reevaluar otras potenciales causas de sangrado, como las anatómicas. El legrado e histeroscopia es excepcional y solo se reserva para los casos que no responden a los tratamientos mencionados.

## CONCLUSIÓN

Los trastornos menstruales en las adolescentes son una causa de consulta frecuente y a menudo genera preocupaciones en ella y sus familiares acerca de algún problema de salud preexistente, con un eventual deterioro en la calidad de vida de estas jóvenes o impacto en el futuro reproductivo de ellas. Por lo tanto, es importante realizar una buena anamnesis y examen físico para lograr esclarecer la causa de estos trastornos y entregar un tratamiento adecuado y oportuno.

### Lecturas recomendadas

- ACOG. ACOG Committee Opinion No. 349, November 2006: Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstet Gynecol.* 2006; 108 (5): 1323-1328.
- ACOG. ACOG committee opinion N° 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2013; 121 (4): 891-896.
- Cabrera SM, Bright GM, Frane JW, Blethen SL, Lee PA. Age of thelarche and menarche in contemporary US females: a cross-sectional analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014; 27 (1-2): 47-51.
- Codner E, Villarroel C, Eyzaguirre FC, Lopez P, Merino PM et al. Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents. *Fertil Steril.* 2011; 95 (2): 702-706 e701-702.
- Conejero C, Cannoni G, Merino PM, Bollmann J, Hidalgo C et al. Screening of Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis using techniques of self collected vaginal sample in young women. *Rev Chilena Infectol.* 2013; 30 (5): 489-493.

- Deligeoroglou E, Tsimaris P. Menstrual disturbances in puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010; 24 (2): 157-171.
- Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics.* 2006; 118 (5): 2245-2250.
- Golden NH, Carlson JL. The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1135: 163-178.
- Gray SH. Menstrual disorders. *Pediatr Rev.* 2013; 34 (1): 6-17; quiz 17-18.
- Hernandez MI, Unanue N, Gaete X, Cassorla F, Codner E. Age of menarche and its relationship with body mass index and socioeconomic status. *Rev Med Chil.* 2007; 135 (11): 1429-1436.
- James AH. Bleeding disorders in adolescents. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009; 36 (1): 153-162.
- Jorgensen PB, Kjartansdottir KR, Fedder J. Care of women with XY karyotype: a clinical practice guideline. *Fertil Steril.* 2010; 94 (1): 105-113.
- Mendonca BB, Domenice S, Arnhold IJ, Costa EM. 46,XY disorders of sex development (DSD). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 70 (2): 173-187.
- Merino PM. Amenorrea primaria en la adolescente y pronóstico de fertilidad. En: Mackenna, A, ed. Reproducción humana e infertilidad. Santiago, Chile: Editorial Mediterráneo; 2013: 151-159.
- Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and bone. *J Endocrinol.* 2014; 221 (3): R163-176.
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. Disorders, FWGoM. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 113 (1): 3-13.
- Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82 (6): 1810-1813.
- Rosenfield RL. Clinical review: Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (9): 3572-3583.
- Seravalli V, Linari S, Peruzzi E, Dei M, Paladino E et al. Prevalence of hemostatic disorders in adolescents with abnormal uterine bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013; 26 (5): 285-289.
- Silveira LF, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (5): 1781-1788.
- Sokkary N, Dietrich JE. Management of heavy menstrual bleeding in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012; 24 (5): 275-280.
- Timmreck LS, Reindollar RH. Contemporary issues in primary amenorrhea. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003; 30 (2): 287-302.
- Toppari J, Juul A. Trends in puberty timing in humans and environmental modifiers. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 324 (1-2): 39-44.
- Vyver E, Steinegger C, Katzman DK. Eating disorders and menstrual dysfunction in adolescents. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1135: 253-264.
- Williams CE, Creighton SM. Menstrual disorders in adolescents: review of current practice. *Horm Res Paediatr.* 2012; 78 (3): 135-143.

## Capítulo 46

# MENOPAUSIA

PILAR VALENZUELA M.

La menopausia corresponde a la última menstruación de la vida de la mujer y resulta como consecuencia de la pérdida de la actividad folicular en el ovario y se pasa de una función ovárica normal al cese definitivo de esta.

## DESARROLLO FOLICULAR Y CICLO MENSTRUAL NORMAL

El ovario contiene el número máximo de folículos hacia el quinto mes de la vida fetal cuando comienza la formación de folículos primordiales. En el ovario fetal se inicia el proceso de desarrollo folicular, que es independiente de las gonadotropinas hasta la etapa de los folículos preantrales, el crecimiento posterior que llevará al desarrollo de los folículos preovulatorios, ovulación y luego a la formación del cuerpo lúteo, requiere de la presencia de la hormona folículo estimulante (FSH, por sus siglas en inglés) que estimulará a las células de la granulosa e inducirá la expresión de receptores de la hormona luteinizante (LH, por sus siglas en inglés). Desde el momento de la formación de los primeros folículos primordiales durante la vida fetal comienza el proceso cíclico del desarrollo folicular y atresia, lo que produce una caída exponencial en el número de folículos evidente ya antes del nacimiento. La atresia puede ocurrir en cualquier momento del proceso de crecimiento y desarrollo folicular.

El ciclo menstrual normal tiene tres fases: folicular (o proliferativa), periovulatoria y lútea (o secretora). La liberación de un ovocito maduro resultará de una compleja coordinación e interacción de factores estimuladores e inhibitorios. Al inicio del ciclo menstrual, por medio de una retroalimentación o *feedback* negativo, los bajos niveles circulantes de estrógenos estimulan al hipotálamo e hipófisis a aumentar la hormona folículoestimulante. El estímulo de esta hormona inicia el proceso de reclutamiento y maduración folicular; el folículo aumenta la producción de estrógenos e induce la proliferación endometrial. En el período periovulatorio, mediante una retroalimentación o *feedback* positivo, el aumento de estrógenos gatilla el pico de hormona luteinizante que permitirá la ovulación y formación del cuerpo lúteo. Este último produce progesterona y empieza la fase secretora: el endometrio engrosado se prepara para la implantación embrionaria en caso de haber ocurrido la fecundación. Si el ovocito no es fertilizado, el cuerpo lúteo regresa, los niveles de estrógeno y progesterona caen y ocurre la menstruación.

La inhibina B es producida en las células de la granulosa de los folículos antrales y su alza en la fase folicular del ciclo menstrual determina la inhibición de la secreción de la hormona folículo estimulante mediante un sistema de retroalimentación negativa, permitiendo así la selección del

folículo dominante. Los niveles de inhibina B disminuyen con el envejecimiento reproductivo y esta disminución en la edad reproductiva tardía gatillaría el aumento de la hormona folículo estimulante en la fase folicular.

La hormona antimülleriana (AMH), producida también en las células de la granulosa de los folículos ováricos, refleja la transición de los folículos primordiales en reposo a los folículos en crecimiento. Esta hormona inhibe el crecimiento folicular dependiente de la hormona folículo estimulante y tendría un rol en el reclutamiento y selección folicular. Por ser un reflejo del número de folículos antrales y preantrales en el ovario, la medición de la hormona antimülleriana tiene diversas potenciales aplicaciones clínicas: evaluar la necesidad de técnicas para preservar la fertilidad, detectar el daño iatrogénico a la reserva folicular del ovario y predecir la respuesta ovárica a la hiperestimulación controlada.

La depleción de los folículos es el cambio anatómico asociado a la amioración de la fertilidad y función endocrina del ovario. El recuento de los folículos antrales (AFC), definidos como folículos que miden entre 2 y 10 mm al ultrasonido transvaginal, disminuye de modo progresivo desde los años de vida reproductiva hacia la postmenopausia y ha sido utilizado como un marcador de reserva ovárica en el contexto de técnicas de reproducción asistida.

## TERMINOLOGÍA

El término “menopausia” se refiere a la última menstruación en la vida de la mujer y su diagnóstico se realiza de manera retrospectiva, ya que han de pasar 12 meses sin menstruaciones para poder afirmar que esta ha ocurrido.

La perimenopausia se refiere al tiempo entre el comienzo de la transición menopásica y 12 meses después de la menstruación final.

El climaterio es un término popular, pero vago, que puede ser utilizado como sinónimo de perimenopausia. Los términos perimenopausia y climaterio pueden ser empleados con pacientes y

en la prensa general, aunque no en publicaciones científicas.

El término insuficiencia ovárica primaria (IOP) reemplaza a la antes denominada menopausia precoz o falla ovárica precoz para referirse a aquellas mujeres que presentan amenorrea e hipogonadismo hipergonadotropo antes de los 40 años. Este cambio en la terminología refleja la potencial reversibilidad o intermitencia de la función ovárica en estas mujeres. Alrededor de 1% de las mujeres presentará una insuficiencia ovárica primaria y dentro de las causas destacan la presencia de disgenesias gonadales, cirugías ováricas, quimioterapia y radioterapia, ooforitis autoinmune y otras. En la mayoría de los casos, no se encuentra la causa.

## EPIDEMIOLOGÍA

En las mujeres latinoamericanas la menopausia ocurre en promedio entre los 48 y 53 años. La gran mayoría tendrá su menopausia entre los 45 y 55 años. Son diversos los factores que influirán en la edad de la menopausia de la mujer individual, aunque tienen una mayor probabilidad de presentar su menopausia a una edad menor a la edad promedio las mujeres con antecedentes familiares de menopausia temprana; las fumadoras (tanto el tabaquismo activo como pasivo se han asociado a una menor edad de menopausia); las mujeres sometidas a hysterectomía con conservación de ovarios, probablemente en relación al compromiso de la irrigación ovárica; las mujeres habitantes de países más pobres; aquellas con menor nivel de educación y que viven en altura presentan también una edad de menopausia más temprana.

## ETAPAS DEL ENVEJECIMIENTO REPRODUCTIVO

La transición menopásica enmarca un período de importantes cambios fisiológicos que impactarán a corto, mediano y largo plazo en el estado de salud general y calidad de vida. La mayoría de la información disponible sobre las manifestaciones

clínicas y endocrinas de la transición menopáusica proviene de los estudios de cohorte; entre estos, destaca el Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Este estudio siguió de manera longitudinal por un lapso de 15 años a más de tres mil mujeres de distintas etnias, las que al ingreso al estudio tenían entre 42 y 52 años y eran premenopáusicas. Esta investigación permitió describir los cambios fisiológicos característicos de la transición menopáusica; con un enfoque multidisciplinario se realizaron medidas repetidas de salud ósea, factores de riesgo cardiovascular, factores psicosociales y hormonas ováricas.

Con el objeto de unificar criterios y consensuar definiciones el 2001, el Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) propuso una nomenclatura y un sistema de clasificación para el envejecimiento reproductivo, incluyendo criterios de ciclo menstrual y mediciones hormonales para definir cada etapa. Con posterioridad, en 2007, la ReSTAGE Collaboration, constituida por investigadores de cuatro grandes estudios de cohorte, entre ellos el estudio SWAN, apoyaron las recomendaciones originales de STRAW originales y agregaron criterios de ciclo menstrual y valores de corte de la hormona foliculoestimulante para definir las etapas de la transición menopáusica. El 2011 tuvo lugar el taller STRAW + 10 para actualizar los criterios del STRAW original, tomando en cuenta los avance del conocimiento y resultados de los nuevos estudios clínicos y epidemiológicos.

La clasificación STRAW divide la vida reproductiva de la mujer en tres etapas: reproductiva, transición menopáusica y postmenopausia.

### **Etapa reproductiva**

La etapa reproductiva se divide en: temprana, media y tardía. Esta última etapa reproductiva (Etapa -3) se caracteriza por una disminución de la fertilidad y por cambios en los ciclos menstruales, los que pueden ser percibidos por la mujer. Como los cambios en los ciclos menstruales van precedidos por cambios en los parámetros endocrinos, esta etapa se subdivide en dos subetapas:

-3a y -3b. En la etapa -3b, los ciclos menstruales mantienen su regularidad y no hay cambios en los niveles de FSH en fase folicular precoz, aunque los niveles de AMH y AFC están ya bajos. En la etapa -3a se observan cambios sutiles en la ciclicidad menstrual, en específico ciclos más cortos. La FSH medida en fase folicular precoz aumenta y presenta mayor variabilidad; la AMH y AFC se mantienen bajos.

### **Transición menopáusica**

La disminución progresiva de la función ovárica resultará en cambios en la ciclicidad menstrual, y la transición menopáusica normal puede durar varios años, siendo frecuente la intermitencia y variabilidad de la función ovárica.

En la transición menopáusica temprana (Etapa -2), la mujer presenta cambios evidentes en la ciclicidad menstrual. Este período se caracteriza por un aumento en la variabilidad de la duración de los ciclos menstruales, definido como una diferencia mantenida de al menos 7 días en el largo de los ciclos menstruales consecutivos (se entiende como diferencia mantenida una recurrencia dentro de los 10 ciclos siguientes al ciclo que inicialmente varió en su duración). En este período, los niveles de FSH en fase folicular son variables, pudiendo estar elevados; la producción de estradiol se mantiene, observándose niveles normales o aumentados. Los niveles de inhibina B y AMH siguen cayendo como resultado de una disminución en el número de los folículos y el AFC está bajo.

Los altos niveles de estradiol observados durante la fase menstrual y lútea en algunos ciclos ovulatorios durante la transición menopáusica se asocian a un patrón aberrante de secreción de estradiol, denominado evento “lúteo fuera de fase” (*LOOP event*): los niveles elevados de FSH permiten el reclutamiento de un segundo folículo durante la fase lútea de un ciclo ya iniciado, resultando en un aumento de la secreción de estradiol agregado a los niveles lúteos del ciclo ovulatorio en curso. Los niveles de estradiol tienen su mayor alza durante la fase menstrual y

folicular. Si ocurre el pico de LH y ovulación del ciclo LOOP sobreimpuesto, el largo de este ciclo ovulatorio será llamativamente corto (< 20 días).

En la transición menopáusica tardía (Etapa -1), la variabilidad en la ciclicidad menstrual aumenta. Esta etapa se caracteriza por la presencia de episodios de amenorrea de 60 días o más; los ciclos menstruales pueden ser muy variables en su duración y aumenta la frecuencia de los ciclos anovulatorios. Esta etapa duraría entre 1 y 3 años. Los niveles de FSH y estradiol pueden presentar fluctuaciones extremas; los niveles de FSH elevados y de estradiol bajos pueden sugerir menopausia; sin embargo, pronto ambos, FSH y estradiol, vuelven a valores dentro del rango premenopáusico. Es habitual la aparición de síntomas vasomotores en este período.

Se define un valor de FSH mayor a 25 UI/L (International Pituitary Standard; equivalente a aproximadamente 40 UI/L a estándar de gonadotropinas basadas en orina) como característico de la transición menopáusica tardía. Los clínicos deberán evaluar el nivel de FSH apropiado para su grupo según el método de medición de FSH que se utilice.

## **Postmenopausia**

La postmenopausia se divide en temprana y tardía.

La postmenopausia temprana se subdivide en tres etapas (Etapa +1a, +1b y +1c), ya que se ha confirmado que los niveles de FSH siguen aumentando y los niveles de estradiol continúan disminuyendo por dos años aproximados después de la última regla (menopausia) antes de estabilizarse. La etapa +1a dura 1 año y termina al final del período de 12 meses de amenorrea requerido para el diagnóstico retrospectivo de menopausia. La etapa +1b dura 1 año e incluye el resto del lapso en el que ocurrirán aun cambios en los niveles de FSH y estradiol. La etapa +1c representa los 3 a 6 años siguientes en los cuales se estabilizarán los niveles de FSH y estradiol. La postmenopausia temprana duraría en su totalidad entre 5 y 8 años.

La postmenopausia tardía (Etapa +2) corresponde a un período en el cual se observan pocos cambios en la función reproductiva y pasan a ser más relevantes aquellos cambios relacionados con el envejecimiento general. Los síntomas de atrofia urogenital son prevalentes en esta etapa.

## **FERTILIDAD**

La fertilidad disminuye de manera progresiva al avanzar la mujer a través de las etapas del envejecimiento reproductivo; sin embargo, la posibilidad de embarazo estará presente hasta que se confirme la menopausia luego de 12 meses de amenorrea. Las mujeres mayores tienen mayor riesgo de presentar eventos adversos en caso de embarazo; con la edad aumenta la frecuencia de abortos espontáneos y también la presencia de enfermedades como diabetes e hipertensión arterial que determinan un incremento de la mortalidad materna a mayor grupo etario.

Se ha descrito que durante la transición menopáusica entre 40% y 60% de los ciclos son anovulatorios, y un cuarto de los ciclos mayores a 60 días son ovulatorios. El día promedio de ovulación ocurre con más atraso en el ciclo en la transición menopáusica tardía comparada con la premenopausia.

## **SÍNTOMAS MENOPÁUSICOS**

Los síntomas vasomotores o bochornos son los más frecuentes y característicos de la transición menopáusica y postmenopausia. Otros síntomas también relacionados con las fluctuaciones hormonales de este período son: la sequedad vaginal, los trastornos del sueño y los cambios de ánimo.

## **SÍNTOMAS VASOMOTORES**

Los síntomas vasomotores son los más comunes de la menopausia. En algunas culturas hasta 80% de las mujeres presentará síntomas vasomotores (bochornos, sudoración); en la mayoría serán leves, pero 25% serán intensos, con el consecuente

impacto en la calidad de vida. La prevalencia es mayor en los primeros dos años después de la menopausia y en mujeres con menopausia quirúrgica. En la mayoría de las mujeres los síntomas vasomotores durarán entre 1 y 5 años, pero en hasta 15% de las mujeres mayores durarán 15 años o más. Los bochornos por lo habitual comienzan como una sensación súbita de calor en el rostro y tronco que tiende a generalizarse, duran entre dos y cuatro minutos, y pueden asociarse a sudoración profusa, palpitaciones y sensación de ansiedad. La frecuencia de los bochornos puede ser muy variable, desde un par de episodios a la semana a varios dentro de la misma hora, tanto en el día como en la noche.

Se desconoce la fisiopatología de los bochornos, aunque la deficiencia estrogénica produciría algunas alteraciones en el equilibrio de los neurotransmisores cerebrales e inestabilidad en el punto de ajuste termorregulador del hipotálamo.

### **Atrofia urogenital**

Los epitelios de la vagina, uretra y vejiga son ricos en receptores de estrógenos, por lo que el hipoestrogenismo característico de la menopausia tendrá importantes consecuencias en estos tejidos. Son síntomas comunes de atrofia urogenital la sequedad vaginal, irritación y prurito, pudiendo la mujer referir también dispareunia y sangrado al roce; asimismo puede manifestarse por aumento de la frecuencia miccional, nicturia, urgencia e incontinencia miccional e infecciones del tracto urinario. La prevalencia aumenta al avanzar la mujer en la transición menopáusica; hasta casi 50% de mujeres postmenopáusicas recientes referirá sequedad vaginal. A diferencia de los síntomas vasomotores, que tienden a la mejoría espontánea con el paso del tiempo, la atrofia urogenital suele ser progresiva y es improbable que mejore sin intervención. Puede tener un efecto significativo en la salud sexual y calidad de vida de la mujer; en un estudio de latinoamericanas la sequedad vaginal resultó ser el factor de riesgo más importante para presentar disfunción sexual. La atrofia urogenital es muy fácil de objetivar al

examen físico: es posible observar una disminución del vello púbico, adelgazamiento de los labios, estrechamiento del introito; la mucosa vaginal se observa pálida, inflamada y con pérdida de la rugosidad normal.

### **Depresión**

El riesgo de depresión durante la transición menopáusica es mayor que en la pre y postmenopausia, siendo el diagnóstico de un trastorno depresivo 2,5 veces más probable durante la transición menopáusica que en la premenopausia.

### **Trastornos del sueño**

Tienen una alta prevalencia y entre 40% y 46% de las mujeres refieren dificultad en el dormir durante la transición menopáusica temprana y tardía. Si bien la ocurrencia de bochornos durante la noche por lo habitual altera el sueño, independiente de estos, los trastornos del sueño aumentan en esta etapa.

### **Dolores musculares y articulares**

Las artralgias son un síntoma frecuente en las mujeres en la edad media de la vida. En un estudio transversal que incluyó a más de ocho mil mujeres latinoamericanas entre 40 y 59 años, 63% de ellas reportó dolores musculares y articulares, y 15% fue catalogado como "severos" o "muy severos". Existiría una asociación con el estatus menopáusico, ya que los dolores articulares son más comunes en mujeres durante la transición menopáusica y postmenopausia que en la premenopausia.

## **CONSECUENCIAS A LARGO PLAZO**

### **Enfermedad cardiovascular**

El riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) aumenta después de la menopausia y estas son la principal causa de muerte en mujeres postmenopáusicas. En el reconocido estudio de Framingham se observó que en mujeres de la misma edad, la frecuencia de enfermedad

cardiovascular es mayor en las postmenopáusicas que en las premenopáusicas. En el Nurses Health Study, se encontró una asociación entre menor edad de menopausia y mayor riesgo de una enfermedad cardiovascular en mujeres con menopausia natural que nunca han utilizado una terapia hormonal. Este aumento en el riesgo estaría relacionado con el déficit estrogénico. Se ha descrito el empeoramiento de distintos parámetros de riesgo cardiovascular asociados a la menopausia: aumento de la presión arterial, mayor resistencia insulínica, incremento del colesterol LDL y triglicéridos, disminución del efecto protector del colesterol HDL, etcétera.

### Pérdida ósea

Los estrógenos mantienen la masa ósea y tienen un efecto antirresortivo, al regular la producción osteoblástica de factores y citoquinas que determinan el número, actividad y tiempo de vida de los osteoclastos, y actúan además a nivel de las células progenitoras de los osteoclastos, disminuyendo su respuesta a RANKL (del inglés, *Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand*). Los estrógenos tienen asimismo efectos anabólicos, al estimular la proliferación, diferenciación y función de los osteoblastos. La deficiencia estrogénica favorece la resorción sobre la formación ósea, llevando a la pérdida de masa ósea, evidente ya en la transición menopáusica. La mayor pérdida de masa ósea se observa un año antes y hasta dos años después de la fecha de la menopausia.

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una disminución de la resistencia esquelética que predispone a un aumento del riesgo de fractura. Para su diagnóstico se utilizan los criterios establecidos por la OMS (1994): T-score menor de -2,5 DS (compara la densidad mineral del paciente con la de una persona de 30 años), medida por densitometría ósea (DXA) en columna lumbar, cuello femoral o cadera total.

Son muchos los factores de riesgo que permiten estimar el riesgo de fractura o identificar a aquellas mujeres que se beneficiarán de realizar

una absorciometría de rayos X de energía dual (DXA, por sus siglas en inglés) antes de los 65 años. A partir de estudios epidemiológicos se identificaron los factores de riesgo clínico con mayor utilidad en la predicción de fractura; estos fueron usados en la creación de FRAX® (del inglés, *Fracture Risk Assessment Tool*), un instrumento que permite calcular el riesgo de fractura osteoporótica (cadera, columna, hombro y muñeca) a 10 años.

### Demencia

Las mujeres sometidas a ooforectomía uni o bilateral antes de la menopausia presentan un mayor riesgo de deterioro cognitivo o demencia. El riesgo sería mayor mientras menor la edad al momento de la ooforectomía, lo que sugiere una ventana de oportunidad para la neuroprotección. Es común que durante la transición menopáusica y postmenopausia temprana las mujeres refieran dificultad para concentrarse y mala memoria, aunque no existe una evidencia que la memoria u otras habilidades cognitivas presenten un deterioro real como consecuencia de la transición menopáusica natural.

## VALORACIÓN DE SÍNTOMAS CLIMATÉRICOS

Durante la transición menopáusica, la mujer está expuesta a presentar múltiples síntomas, por lo que resulta fundamental identificar aquellos síntomas que más afectan la calidad de vida para implementar una intervención adecuada. Se han utilizado distintos instrumentos en la valoración y registro de los síntomas climatéricos y de estos, la Menopause Rating Scale (MRS) es la más empleada en nuestro país. Esta es una escala autoadministrable, que permite simplificar los síntomas y que ha sido validada en población chilena. Incluye 11 grupos de síntomas agrupados en tres dominios: somático, psicológico y urogenital. El dominio somático contempla molestias vasomotoras, palpitaciones, trastornos del sueño y artralgias; el dominio psicológico incluye síntomas depresivos,

irritabilidad, ansiedad y cansancio; el dominio urogenital agrupa síntomas de las áreas sexual y genital. Los síntomas son calificados en escala de 0 (ausencia de síntomas) a 4 (síntomas severos); el puntaje se calcula por dominio y también como suma total. Un puntaje total  $\geq 15$  puntos sugiere que la calidad de vida se encuentra comprometida de forma severa y que es necesario indicar tratamiento.

Este instrumento permite determinar la condición presente de la mujer, evaluar la evolución de los síntomas con el tiempo y objetivar el efecto de las intervenciones terapéuticas.

### Lecturas recomendadas

- Aedo S, Porcile J, Irribarra C. Calidad de vida relacionada con el clima terio en una población chilena de mujeres saludables. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2006; 71 (6): 402-409.
- Blümel JE, Chedraui P, Baron G et al. Menopause could be involved in the pathogenesis of muscle and joint aches in mid-aged women. *Maturitas.* 2013 May; 75 (1): 94-100.
- Blümel JE, Chedraui P, Baron G et al. Sexual dysfunction in middle-aged women: a multicenter Latin American study using the Female Sexual Function Index. *Menopause.* 2009; 16: 1139-1148.
- De Wailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, Griesinger G et al. The physiology and clinical utility of anti-mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update.* 2014; 20: 370-385.
- Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL et al. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2000; 96: 351.
- Farquhar CM, Sadler L, Harvey SA, Stewart AW. The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study. *BJOG.* 2005; 112: 956.
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63: 375.
- Gold EB, Colvin A, Avis N et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health.* 2006 Jul; 96 (7): 1226-1235.
- Hale GE, Burger HG. Hormonal changes and biomarkers in late reproductive age, menopausal transition and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009; 23: 7-23.
- Hale GE, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause.* 2009; 16: 50-59.
- Harlow SD, Crawford S, Dennerstein L, Burger HG, Mitchell ES, Sowers MF; ReSTAGE Collaboration. Recommendations from a multi-study evaluation of proposed criteria for staging reproductive aging. *Climacteric.* 2007; 10: 112-119.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW et al. STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric.* 2012; 15: 105-114.
- Herlitz A, Thilers P, Habib R. Endogenous estrogen is not associated with cognitive performance before, during, or after menopause. *Menopause.* 2007; 14(3 Pt 1): 425-431.
- Hu FB, Grodstein F, Hennekens et al. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 1999; 159 (10): 1061-1066.
- Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM et al. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1976; 85 (4): 447-452.
- Kravitz HM, Ganz PA, Bromberger J, Powell LH, Sutton-Tyrrell K, Meyer PM. Sleep difficulty in women at mid-life: a community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause.* 2003; 10: 19-28.
- Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci.* 1990; 592: 52-86.
- Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril.* 2013; 99 (4): 963-969.
- Nippita TA, Baber RJ. Premature ovarian failure: a review. *Climacteric.* 2007; 10: 11-22.
- O'Connor KA, Ferrell R, Brindle E, Trumble B, Shofer J, Holman DJ, Weinstein M. Progesterone and ovulation

- across stages of the transition to menopause. Menopause. 2009; 16: 1178-1187.
- Palacios S, Henderson VW, Siseles N et al. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. Climacteric. 2010; 13: 419-428.
- Potthoff P, Heinemann LAJ, Schneider HPG, Rosemeier HP, Hauser GA. Menopause-Rating Skala (MRS): Methodische standardisierung in der deutschen bevölkerung. Zentralbl Gynakol. 2000; 122: 280-286.
- Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. Neurology. 2007; 69: 1074-1083.
- Santoro N, Sutton-Tyrrell K. The SWAN song: Study of Women's Health Across the Nation's recurring themes. Obstet Gynecol Clin North Am. 2011; 38: 417-423.
- Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). Fertil Steril. 2001; 76: 8748.
- Stearns V, Ullmer L, López JF et al. Hot Flushes. Lancet. 2002; 360: 1851-1861.
- World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. University of Sheffield, UK FRAX®: WHO Fracture Risk Assessment Tool. Version web 3.9 2015. Available at <https://www.shef.ac.uk/FRAX>. Acceso 20 septiembre 2015.

## Capítulo 47

# OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA

GILBERTO GONZÁLEZ V.

Posterior a la menopausia el esqueleto de la mujer transcurre en silencio con pérdida de su masa ósea. Esta pérdida, asociada a otras alteraciones en el metabolismo óseo, determinará en algunas pacientes el aumento en su riesgo de fractura. La complicación más temida de este proceso es la fractura osteoporótica, la cual representa la expresión clínica patológica y final del mismo. Este capítulo trata, desde una perspectiva clínica, el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Las recomendaciones que aquí se incluyen se basan en las guías y consensos de las principales sociedades científicas internacionales relacionadas con la osteoporosis, así como también en la experiencia del autor. El lector interesado puede revisar las referencias sugeridas para una revisión más detallada de esta información.

## EPIDEMIOLOGÍA

En términos históricos, el término osteoporosis fue introducido en Europa durante el siglo pasado como diagnóstico histológico de hueso poroso. Con posterioridad se utilizó para designar al hueso mineralizado de manera normal, pero disminuido en cantidad. En la actualidad, existe consenso en definir de modo conceptual a la osteoporosis como una “enfermedad esquelética caracterizada por resistencia ósea disminuida que predispone a un riesgo aumentado de fractura”. Las fracturas osteoporóticas más frecuentes ocurren en vértebras, antebrazo distal, cadera y húmero. En

Estados Unidos y Europa se ha estimado que para una mujer a los 50 años, edad aproximada de la menopausia en Chile, el riesgo de por vida de sufrir alguna fractura osteoporótica es entre 40% y 46%, es decir, alrededor de 1 de cada 2 mujeres. Es muy conocido que las fracturas osteoporóticas son causa de morbilidad (dolor, discapacidad) y también de mortalidad importante. En Estados Unidos y Europa, se ha demostrado una reducción promedio de la sobrevida hasta en 30% a los cinco años posterior a la ocurrencia de la fractura. En Chile, no disponemos de estimaciones similares.

En Chile, en la Encuesta Nacional de Salud (2009-2010), cuya muestra es representativa de la población general del país, frente a la pregunta: ¡ha presentado fractura ósea alguna vez?, mientras en el grupo etario de mujeres menores de 25-44 años (adultas en su mayoría premenopáusicas) la respuesta afirmativa alcanzó 10,4%, este porcentaje aumentó al 14,4% y 30,5% en las mujeres de 45-64 años y mayores de 65 años, respectivamente. Como en la postmenopausia las fracturas óseas son causadas casi siempre por osteoporosis, estos datos ilustran que la osteoporosis postmenopáusica es también en Chile un problema significativo de salud.

## FISIOPATOLOGÍA

La causa fundamental de las fracturas osteoporóticas es la disminución en la resistencia esquelética al trauma. La resistencia esquelética es una

propiedad del hueso que resulta de la interacción de múltiples factores: masa ósea, recambio óseo, microarquitectura y mineralización ósea, entre los principales. De todos estos factores, el que explica la resistencia esquelética, con predominancia y que es medible en clínica, es la masa ósea. El concepto de masa ósea alude a la cantidad total de tejido óseo, integrando en ello la matriz orgánica ósea, constituida en su mayor parte por fibras colágenas. Sobre esta matriz de fibras colágenas, se deposita de manera ordenada el componente mineral óseo, que corresponde en lo principal a cristales de fosfato de calcio como hidroxiapatita  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ . Por último, se incluyen en la masa ósea las células del hueso: osteoblastos (células formadoras del hueso), osteoclastos (células destructoras del hueso) y osteocitos, que derivan de los osteoblastos y son incluidos en el hueso recién formado, estableciendo una red sensible a los estímulos mecánicos y otros.

Asimismo, la masa ósea varía ampliamente a lo largo de la vida, aumentando desde el nacimiento hasta llegar a su máximo, alrededor de los 30 años, cuando se alcanza la masa ósea máxima del individuo. La herencia es la influencia más importante que explica la variación interindividual de la masa ósea máxima. Una vez alcanzada la masa ósea máxima, y durante toda la vida restante, el hueso es renovado a través de la destrucción continua de pequeñas cantidades del mismo (resorción ósea) y su reemplazo por hueso nuevo (formación ósea), transcurriendo ambas etapas normalmente en forma acoplada y cíclica. Este proceso, denominado recambio óseo, asegura la mantención de la masa esquelética, como también la existencia de un hueso mecánica y metabólicamente competente, al reparar daños estructurales (microfracturas) y permitir el flujo de iones con el espacio extracelular. Fruto de este verdadero programa de mantención preventivo de la salud ósea, el 10% del esqueleto es renovado en forma anual.

En la actualidad se conoce que la influencia de los factores genéticos, nutricionales, mecánicos, hormonales, farmacológicos y otros que determinan

la masa ósea, actúan en último término sobre los osteocitos, los cuales modifican el recambio óseo, induciendo cambios en la síntesis de proteínas que aumentan o previenen la actividad osteoclástica o destrucción ósea (por ejemplo, ligando del RANK o RANKL y osteoprotegerina) o bien disminuyendo la actividad osteoblástica, es decir, la formación ósea (esclerostina).

Posterior a la madurez esquelética, la masa ósea permanece estable en ambos sexos hasta alrededor de los 50 años. Sin embargo, en la mujer cuando acontece la menopausia se inicia una pérdida acelerada de masa ósea, la que puede alcanzar, según factores hereditarios, hasta 30% de la masa ósea máxima en la década posterior a la menopausia. Esta pérdida ósea acelerada es más acentuada en la columna vertebral y es exclusiva de la mujer. Luego, desde la sexta década de la vida en adelante y común para ambos sexos transcurre una pérdida de masa ósea lenta y progresiva, relacionada con el envejecimiento que afectará también a las caderas, sobre todo después de los 75 años. A cualquier edad, la masa ósea es mayor en el varón que en la mujer y en la raza negra más que en la blanca, con valores intermedios en la población asiática. La evolución y atributos señalados para la masa ósea a lo largo de la vida, explican en parte la expresión clínica de la osteoporosis, con presentación de fracturas vertebrales en la mujer postmenopáusica y de caderas en pacientes de ambos性es en edades avanzadas.

## DIAGNÓSTICO

Desde el punto de vista clínico es posible diagnosticar la osteoporosis en presencia de cualquiera de las dos siguientes condiciones:

### Fractura por fragilidad u osteoporótica

Se definen como tal aquellas que ocurren de modo espontáneo o en presencia de trauma de baja energía en mayores de 40 años. Este mismo trauma no produciría fractura en una persona sana. Clásicamente se incluyen: fracturas de vértebra, cadera, antebrazo, húmero, tobillo,

pelvis, etc. Se excluyen las fracturas de huesos de la cara, cráneo, falanges u ortejos.

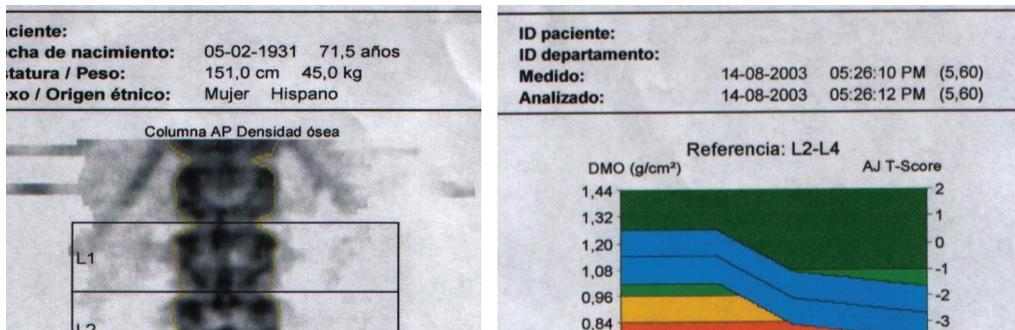
### Densidad mineral ósea (DMO) anormal según el criterio de la OMS

El mejor método validado para el diagnóstico de la osteoporosis es la densitometría ósea de doble fotón radiológico (en inglés *dual-energy x-ray absorptiometry* o DXA). El equipo de DXA emite sobre la zona del esqueleto a explorar dos tipos de fotones: uno de alta y otro de baja energía. Mientras el primero de estos atravesará los tejidos blandos y hueso, y su energía será absorbida por un detector subyacente a la zona a explorar, el fotón de baja energía será detenido por el hueso en forma proporcional a la masa ósea y por tanto una menor energía de este segundo fotón será absorbida por el detector respectivo. Esta diferencia de absorción es convertida por el equipo en un valor de densidad mineral ósea (DMO), según la comparación que se establece respecto de un calibrador interno o “fantoma” de DMO conocida. La DMO se expresa en g/cm<sup>2</sup>, dado que la DXA realiza su exploración sobre el hueso a analizar en un área determinada, y en tal sentido, es un sustituto adecuado de la masa ósea, que es cantidad de hueso por unidad de volumen (g/cm<sup>3</sup>). Múltiples razones fundamentan que la DXA se considere la prueba de referencia para el diagnóstico de la osteoporosis: a) los estudios biomecánicos muestran una correlación fuerte entre la DMO medida por DXA y la resistencia ósea; b) los estudios de cohortes prospectivas revelan una correlación fuerte entre la DMO medida por DXA y el riesgo de fractura; c) la definición de la OMS para la osteoporosis se basa en los datos de referencia obtenidos por DXA; y d) distintos ensayos clínicos controlados muestran una relación entre la reducción del riesgo de fractura con terapia farmacológica y el aumento de la DMO medida por DXA. Otros exámenes, tales como radiografía simple, densitometría de fotón único en talón o antebrazo, ecografía de tibia o talón, TAC o RM, carecen de validación adecuada para el diagnóstico o seguimiento de la

osteoporosis y no deben ser utilizados con estos fines en la práctica clínica general.

**Interpretación de la DXA.** La DMO obtenida a través de la DXA se compara con la que alcanza un sujeto normal de similar sexo, etnia y masa corporal a los 30 años, cuando se desarrolla por lo normal la masa ósea máxima. La diferencia, en términos de desviaciones estándares (DE) de este valor, es lo que se conoce como *score* o puntaje T. La OMS, con el *score* T, definió en 1994, cuatro categorías posibles de resultado para este examen: a) normal, *score* T  $\geq -1,0$  DE; b) osteopenia, llamada también baja masa ósea, *score* T entre -1,0 y -2,5 DE; c) osteoporosis, *score* T  $< -2,5$  DE; y d) osteoporosis grave, *score* T  $< -2,5$  DE y una o más fracturas osteoporóticas.

Otra medida utilizada al analizar la DMO es el *score* Z. Este se obtiene cuando se contrasta la medición de DMO con el promedio de población de similar edad, sexo y raza, y da cuenta de cambios de la DMO distintos de los atribuibles al envejecimiento normal (Figura 47-1). Además, al solicitar una DXA debe tenerse presente también que no existe una correlación óptima entre las mediciones DMO efectuadas en sitios distintos y el riesgo de fractura (por ejemplo, cadera versus columna). Por tanto, para precisar mejor el riesgo de osteoporosis, se recomienda medir la DMO en al menos columna lumbar y caderas (sitios de mayor prevalencia de fracturas osteoporóticas). Otro sitio susceptible de ser evaluado por DXA es el antebrazo (un tercio distal del radio del antebrazo no dominante), lo cual está indicado principalmente cuando: a) no es posible interpretar la DMO en columna o caderas (por ejemplo, por prótesis o anomalía anatómica grave); b) en pacientes con peso  $> 130$  kg, máximo habitual que soporta la mesa de DXA; o c) en pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, en los que puede haber compromiso mayor de la DMO en este sitio que en columna o cadera. El diagnóstico final de los hallazgos de la DXA se realizará según el menor valor de DMO encontrado.

**Figura 47-1.** Informe de densitometría ósea (DXA) en columna lumbar

Examen compatible con osteoporosis (score T < -2,5). A la izquierda la zona explorada en la DXA y a la derecha la representación gráfica de la densidad mineral ósea (DMO) encontrada, según edad, sexo y origen étnico de la paciente.

## EVALUACIÓN CLÍNICA

En toda mujer después de la menopausia la evaluación clínica debe, entre otros aspectos, dirigirse a estimar el riesgo de esta para fractura osteoporótica. Ello permitirá seleccionar de manera adecuada aquellas mujeres con indicación de DXA, pesquisar posibles causas secundarias de osteoporosis si esta es confirmada en la DXA y determinar cuáles son las candidatas apropiadas para el tratamiento farmacológico. En la historia clínica es importante revisar los antecedentes mórbidos individuales y familiares de fractura, ingesta de tabaco, fármacos y de calcio, así como del consumo excesivo de alcohol. Una manera práctica de estimar la ingesta cárnea diaria es preguntar por el número de porciones de lácteos ingeridos en forma diaria. Para ello se considera que cada porción de lácteos (1 taza de leche o yogur, 2 rebanadas de queso o quesillo, etc.), aporta 300 mg aproximados de calcio elemental, a lo cual debe sumarse el aporte basal de calcio proveniente de fuentes no lácteas, que es de 300 mg y de suplementos farmacológicos de calcio, si los hubiere. Hay otros dos antecedentes importantes de averiguar en la historia: uno es la ocurrencia de caídas en el año precedente. Las caídas, en especial si son recurrentes, aumentan el riesgo de fractura osteoporótica y pueden reflejar

condiciones subyacentes favorecedoras, eventualmente modificables, tales como deficiencia de vitamina D, déficit visual, alteraciones de reflejos inducidas por hipotensores, psicofármacos, etc. El otro antecedente importante de consignar es el de la disminución de la talla. Algunos estudios demuestran que la disminución de talla de 4 cm o más, autopercibida respecto de la talla final al fin de la pubertad, o bien de 2 cm o más medida en el año precedente, se asocian de modo significativo con la ocurrencia de fractura vertebral. El examen físico de la paciente suele no aportar signos específicos, excepto en aquellas que se presentan con fractura reciente (dolor local, impotencia funcional, etc.) o bien que han tenido fracturas vertebrales múltiples, originando la cifosis osteoporótica típica, lo cual representa una etapa muy avanzada de la enfermedad.

## Indicaciones de la DXA

Debe considerarse que la DXA no está indicada en toda mujer después de la menopausia, ya que es un elemento más para estimar el riesgo de fractura osteoporótica y su indicación debe estar basada en la estimación que se haga de ello por la historia clínica. Así, si la evaluación clínica no revela elementos de riesgo elevado de fractura osteoporótica (por ejemplo, mujer de 52 años, con

menopausia hace un año, sana, sin antecedente individual o familiar de fractura osteoporótica o hábitos nocivos para la salud ósea), esta no debería indicarse a priori. Un resumen de las indicaciones de DXA se detalla en la Tabla 47-1.

### Radiografía lateral de columna

Mención especial merece la indicación de la radiografía lateral de columna en la evaluación de estas pacientes, la cual es subutilizada y cuyo resultado puede ser de gran apoyo en la toma de decisión para el tratamiento farmacológico. Como ya se consignó, la radiografía de columna no es un examen útil para el diagnóstico de la osteoporosis, porque tiene baja sensibilidad entre otras limitaciones. Su utilidad principal es pesquisar la fractura vertebral osteoporótica previa, cuya detección implica que tal paciente tiene un riesgo elevado de nuevas fracturas, independiente del resultado de la DXA. Como hasta los dos tercios de las fracturas vertebrales previas son asintomáticas, el solo antecedente en la historia es insuficiente para descartar estas. Algunos estudios previos han mostrado que la prevalencia de fractura vertebral radiográfica fluctúa entre 11% y 29% de mujeres después de la menopausia. En el estudio LAVOS,

realizado en Latinoamérica (Argentina, Brasil, Colombia, México y Puerto Rico), la prevalencia de fractura vertebral en mujeres postmenopáusicas mayores de 50 años fue en promedio de 11,8%, aumentado desde el 8,3% entre los 50 y 59 años a 37% en mayores de 80 años. Estos resultados son similares a los estudios publicados en Norteamérica y Europa. En Chile, en una muestra no poblacional de 555 mujeres de edad promedio de 67 años, se observó una prevalencia de fractura vertebral de 29,7%, de las cuales en 55% no había osteoporosis en la DXA. Basados en lo anterior consideramos que es importante la búsqueda de fracturas vertebrales en al menos las siguientes condiciones:

- antecedente clínico de fractura vertebral (para corroborar ello y porque pueden haber otras no reconocidas);
- cuando el examen físico sugiere fractura vertebral previa (disminución de talla, cifosis);
- DXA con anatomía vertebral anómala (diferencia  $> 1$  DE entre dos vértebras) o con score T  $< -4,0$  (alta probabilidad de fracturas prevalentes); y
- dolor agudo o persistente dorsal o lumbar sospechoso de fractura vertebral reciente.

**Tabla 47-1. Indicaciones de la densitometría ósea en mujeres después de la menopausia**

Mujeres mayores de 65 años
Toda mujer, después de la menopausia, independiente de la edad, con: <ol style="list-style-type: none"> <li>antecedente de fractura osteoporótica</li> <li>enfermedad o uso de medicamentos que se asocian a baja masa ósea o pérdida ósea. (ejemplo: hiperparatiroidismo 1°, artritis reumatoide, glucocorticoides en dosis <math>\geq 5</math> mg/d de prednisona o equivalente por período <math>\geq 3</math> meses, etc.)</li> <li>factores de riesgo aumentado de fractura, tales como: historia de fractura de cadera en un progenitor, delgadez (peso corporal <math>&lt; 57,7</math> kg o IMC <math>&lt; 21,0</math> k/m<sup>2</sup>, tabaquismo activo o ingesta diaria de más de 2 unidades de alcohol (1 unidad es el equivalente a 1 vaso de vino, 1 cerveza, etc.)</li> </ol>
Paciente en la cual se planifica discontinuar terapia con estrógenos
En cualquiera paciente que se planifique usar tratamiento farmacológico de osteoporosis previo este y eventualmente en el seguimiento a 1 o 2 años plazo para evaluar su eficacia

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La pérdida ósea después de la menopausia resulta por lo habitual de la pérdida relacionada con el hipoestrogenismo, asociada o no a una baja masa ósea máxima, previo a la menopausia. Dependiendo de la herencia y otros factores, ello puede llevar a la osteoporosis, que se define en estos casos como primaria. Sin embargo, entre 25% y 41% de las pacientes con diagnóstico de osteoporosis después de la menopausia, esta puede corresponder o estar influenciada por una causa secundaria, es decir, no relacionada con el hipoestrogenismo. La correcta identificación de la osteoporosis secundaria en estas pacientes es muy importante, porque en ellas la baja masa ósea es una más de otras manifestaciones de la

enfermedad subyacente (por ejemplo, hipertiroidismo o mal absorción gastrointestinal) y obviamente su tratamiento apropiado implica primero corregir la enfermedad subyacente y luego, en la eventualidad, el de la baja masa ósea. De esta forma, en la evaluación de una paciente con osteoporosis, después de la menopausia, debería siempre descartarse a través de la historia clínica o con exámenes estas causas secundarias.

En nuestra práctica, diferenciamos dos tipos de evaluaciones de laboratorio a realizar: un estudio mínimo, que debería tener toda paciente con diagnóstico de osteoporosis; y el estudio avanzado, el cual se justifica principalmente para aquellas pacientes con mayor riesgo de causas secundarias de osteoporosis (Tabla 47-2).

**Tabla 47-2.** Estudio mínimo de laboratorio en osteoporosis

Examen	Resultado	Interpretación posible
Hemograma-VHS	Anemia, VHS ↑	Mieloma múltiple, malaabsorción GI
Calcemia	Elevada	Hiperparatiroidismo 1º, neoplasia
	Disminuida	Hipovitaminosis D, malaabsorción GI
Fosfemia	Elevada	Insuficiencia renal
	Disminuida	Hiperparatiroidismo 1º o 2º
Albúmina pl.	Disminuida	Malaabsorción GI
FA totales	Elevadas	Hipovitaminosis D, daño hepático, hiperparatiroidismo 1º ó 2º
Creatinina pl.	Elevada	Insuficiencia renal
TSH	Disminuida	Hipertiroidismo
	Elevada	Hipotiroidismo
PTH	Elevada	Hipovitaminosis D Hiperparatiroidismo 1º o 2º
Calciuria de 24h*	Elevada	Hipercaleciuria idiopática, hiperparatiroidismo 1º, neoplasia
	Disminuida	Hipovitaminosis D, malaabsorción GI Baja ingesta cárquica

\* Medir sin suplemento de calcio o diuréticos 2 semanas previas y asociado a creatinina para verificar recolección adecuada (uCr normal = 15-20 mg/k/d).

FA: fosfatasas alcalinas; pl.: plasmática; GI: gastrointestinal.

**Tabla 47-3.** Estudio avanzado de laboratorio en osteoporosis

Examen	Objetivo	Recomendación*
25OHD	Diagnosticar deficiencia de vitamina D (25OHD < 20 ng/ml)	Solicitar también en presencia de: – Hipocalciuria (calciuria < 50 mg/d) – Hiperparatiroidismo, malaabsorción GI
Anticuerpos anti – endomiso o – transglutaminasa	Diagnóstico de enfermedad celiaca	Solicitar también en presencia de: – Deficiencia de vitamina D (25OHD < 10 ng/ml) – Hiperparatiroidismo 2º – Anemia – Hipoalbuminemia
Electroforesis de proteínas	Diagnóstico de mieloma múltiple	Solicitar en presencia de: – Fracturas vertebrales múltiples – Lesiones osteolíticas – Anemia con VHS ↑ – Hipercalcemia con PTH ↓
Prueba de Nugent** o cortisol salival nocturno	Pesquisa de hipercortisolismo	Solicitar en caso de clínica sugerente

\* Adicional a recomendación general indicada en texto.

\*\* Cortisol plasmático 09:00h post 1 mg de dexametasona oral a las 23:00 noche previa.

La indicación para realizar el estudio avanzado se refiere a pacientes con: disminución de la DMO mayor en caderas que en la columna en la década postmenopausia (a diferencia del patrón de pérdida normal de la postmenopausia en que predomina la pérdida en columna), que puede reflejar hiperparatiroidismo subyacente; score Z < -2,0, por tanto pérdida ósea aumentada adicional al envejecimiento normal y que puede reflejar una morbilidad agregada; y fracaso al tratamiento, que se debe pensar cuando en una paciente con cumplimiento satisfactorio de una terapia apropiada, se observa pérdida ósea mantenida, por lo habitual descenso de DMO > 2-3%/año en columna u > 6-7% en caderas (Tabla 47-3).

## TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica es evitar la incidencia de fracturas óseas o su recurrencia. Además, se pretende corregir el recambio óseo anormal

y detener la pérdida de masa ósea. Para lograr estos objetivos existen medidas generales, que son aplicables a todas las mujeres después de la menopausia y tratamientos farmacológicos que se indican en determinadas pacientes con osteoporosis u otras pacientes sin osteoporosis, pero con riesgo elevado de fractura osteoporótica.

### Medidas generales

Estas medidas contribuyen a prevenir la pérdida ósea después de la menopausia. Aunque por sí mismas no serán suficientes en la mayoría de los casos para prevenir una fractura, algunas de ellas (por ejemplo, ingesta adecuada de calcio y vitamina D) son necesarias para un efecto pleno del tratamiento farmacológico. Se incluyen aquí:

- obtener ingesta dietética de calcio de 1,2-1,5 g/d, lo cual debería ser recomendado siempre a través de la ingesta dietética y corresponde a la ingesta de 3 a 4 porciones de lácteos al día. En toda mujer en la cual no sea posible alcanzar esta ingesta dietética

adecuada de calcio, se recomienda el uso del suplemento farmacológico de calcio. En tal caso, se limita la dosis unitaria a 500 mg de calcio elemental y la dosis total a no más de 1,0 g/día, administrado después de comer. El uso crónico de suplementos de calcio se asocia a un mayor riesgo de nefrolitiasis (por consiguiente está contraindicado en estos casos) y en algunos estudios ha sido vinculado a riesgo cardiovascular aumentado, aunque en esto último la evidencia es indirecta y no concluyente. Estas razones y otros posibles beneficios óseos de los lácteos son el fundamento para favorecer la ingesta cálcica a través de la alimentación en desmedro de los suplementos farmacológicos de calcio.

- obtener ingesta de vitamina D de 800-1.000 UI/d. La vitamina D desempeña un papel fundamental en la absorción intestinal de calcio, homeostasis mineral y fuerza muscular. La deficiencia de esta (25-OH-vit D < 20 ng/ml) se asocia a mayor ocurrencia de fractura osteoporótica. Múltiples estudios internacionales demuestran que el contenido natural de vitamina D en la dieta es bajo. Además, es conocido que asociado al envejecimiento se produce una progresiva menor eficiencia de la síntesis cutánea de vitamina D. De esta forma, al coexistir una merma en las dos fuentes naturales de vitamina D (ingesta y producción cutánea), se explica que la deficiencia de vitamina D sea común después de la menopausia. En Chile, los estudios realizados por nuestro grupo demostraron que hasta 2 de cada 3 mujeres chilenas sanas después de la menopausia presentan deficiencia de vitamina D y que el aporte en la dieta de vitamina D no supera las 150 UI/d. Basado en lo anterior, nosotros recomendamos en toda paciente después de la menopausia con osteoporosis, el uso de suplemento de vitamina D para alcanzar al menos la ingesta recomendada (800-1.000 UI/d), ya sea asociada a calcio si

la ingesta dietética cálcica no es adecuada o bien aisladamente. Las dosis de hasta 2.000 UI/d de vitamina D son aceptables en estos casos. No es necesaria, es cara y poco accesible la medición del 25-OH-vit D para estos fines. El uso combinado de suplemento de calcio más vitamina D ha demostrado ser costo efectiva para prevenir la ocurrencia de fractura de cadera en > 80 años institucionalizados, así como también fracturas en otros sitios en adultos > 70 años ambulatorios. En el estudio WHI, se observó que en las mujeres que adhirieron a la intervención (1,0 g de calcio + 400 UI de vitamina D diarios) hubo una reducción significativa también en la ocurrencia de fractura de cadera.

- promover estilos de vida saludable, lo que implica ejercicio regular al aire libre (por ejemplo, caminar 30-45 minutos 3 veces/semana), evitar el tabaquismo, la ingesta excesiva de alcohol > 2 unidades/día, así como el uso sin control de fármacos adversos para el hueso (corticoides, hormonas tiroideas, furosemida).
- prevenir las caídas corrigiendo los déficits visuales o inestabilidades de marcha, y asegurando un ambiente cotidiano seguro (evitar piso irregular o resbaladizo, uso innecesario de sedantes o hipotensores que alteran reflejos posturales, promover uso de barras y pisos de goma en la tina, calzado bajo bien ajustado y antideslizante).

## Tratamiento farmacológico

En pacientes con riesgo aumentado de fractura osteoporótica, las medidas generales antes descritas son necesarias, pero no suficientes para prevenir la fractura y por tanto deben acompañarse de un tratamiento farmacológico específico. El tratamiento farmacológico de la osteoporosis está indicado en: a) toda mujer después de la menopausia con osteoporosis demostrada, ya sea por antecedente de fractura osteoporótica, independiente del valor de la DXA, o bien con

diagnóstico de osteoporosis según DXA (*score T* ≤ -2,5 en cadera o columna); y b) en aquellas mujeres después de la menopausia con baja masa ósea según DXA (*score T* entre -1,0 y -2,5 en cadera o columna) y riesgo elevado de fractura basado en elementos distintos de la DXA (FRAX u otros como se detalla más adelante). Existen distintas alternativas de fármacos aprobados para estos fines, los cuales actúan en general corrigiendo el recambio óseo anormal, evitando la pérdida adicional de hueso o recuperando la masa ósea perdida e induciendo cambios favorables de la microarquitectura ósea. Todo ello determina la disminución variable del riesgo de fractura, que es mayor mientras más sea el riesgo absoluto de la paciente. En la Tabla 47-4, se muestran los

fármacos en uso en Chile, anotados en orden alfabético, según su mecanismo de acción principal, detallando las dosis utilizadas y el grado de evidencia para su eficacia antifractura.

La elección de un fármaco específico dependerá de múltiples factores, entre los cuales destacan: a) riesgo individual de fractura. Así por ejemplo, en aquellas pacientes con riesgo aumentado de fractura de cadera (por antecedente familiar, DXA, etc.) se preferirán aquellos fármacos que posean una eficacia demostrada para prevenir fractura en dicho sitio; b) adherencia, la cual varía entre 25% y 81%, dependiendo de la terapia oral, con cifras mejores mientras mayor el intervalo de dosis; c) efectos adversos posibles; d) costo; y e) riesgo/beneficio extraesquelético.

**Tabla 47-4.** Tratamiento farmacológico de la osteoporosis postmenopáusica

Fármaco	Dosis recomendada	Eficacia antifractura vertebral	Eficacia antifractura de cadera
<b>Antiresortivos</b>			
Alendronato	70 mg oral/semana	+++	+++
Calcitonina	200 UI nasal/día	+	0
Denosumab	60 mg s/c/semestral	+++	+++
Estrógenos	EC 0,625 mg oral/día	+++	+++
Ibandronato	150 mg oral/mes 3 mg ev/3 meses	+++	0
Raloxifeno	60 mg oral/día	+++	0
Risedronato	35 mg oral/semana o 150 mg/mensual	+++	+++
Zoledronato	5 mg ev/año	+++	+++
<b>Anabólicos</b>			
PTH	20 mcg sc /día	+++	+
<b>Mixtos</b>			
Ranelato de estroncio	2 g oral/día	+++	+

EC: estrógenos conjugados; 0 = sin evidencia; + = evidencia débil; ++ = evidencia moderada; +++ = evidencia fuerte.

Una revisión detallada de cada uno de estos fármacos excede los objetivos de este capítulo, pero los siguientes comentarios son importantes de mencionar. Los bisfosfonatos (alendronato, ibandronato, risedronato y zoledronato) han sido hasta hace poco, los fármacos de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis, reduciendo el riesgo de fractura vertebral entre 40% y 70%, y la incidencia de fractura no vertebral, incluyendo cadera, alrededor del 50%. La evidencia de ensayos comparativos es insuficiente para demostrar la superioridad de un bisfosfonato sobre otro. En el caso de las formulaciones orales, por su mínima biodisponibilidad y posibles efectos adversos, estas deben ser ingeridas en ayunas, con al menos 300 ml de agua sola, de pie o sentado y absteniéndose de comer o acostarse hasta 30 minutos después. Sus principales contraindicaciones son insuficiencia renal (*clearance* de creatinina  $< 35 \text{ ml/min}$ ) y para el caso de las formulaciones orales también enfermedades que alteran el vaciamiento esofágico o gástrico, reflujo esofágico no controlado o úlcera gastroduodenal activa.

En cuanto al tiempo de uso, existe la evidencia de su eficacia y seguridad para zoledronato e ibandronato hasta al menos 3 años, risedronato, 5 y alendronato, hasta 10. Para este último el beneficio de extender la terapia más allá de 5 años, se observó de preferencia en mujeres con fractura vertebral durante el tratamiento o bien DMO al inicio de este muy baja en cadera (score T  $< -3,5$ ). Sin embargo, y considerando el potencial riesgo de fracturas paradojales derivadas de la frenación prolongada de la resorción ósea, en la actualidad se recomienda posterior a 3-5 años de uso de bisfosfonatos y en ausencia de fractura osteoporótica durante este tratamiento, suspender el bisfosfonato y reevaluar después de 1 o 2 años, según la evolución clínica y de la DMO en DXA, el reinicio o no del bisfosfonato o cambio a otra terapia farmacológica.

En los últimos cinco años se dispone asimismo de un nuevo y potente antirresortivo, como es denosumab, el cual es un anticuerpo monoclonal

humano que neutraliza el efecto del ligando del RANK, frenando potenteamente la resorción ósea. Los estudios clínicos en mujeres después de la menopausia con denosumab han demostrado una eficacia similar o mayor al bisfosfonato en prevenir en fracturas vertebrales y no vertebrales, incluyendo cadera y con un perfil de seguridad muy aceptable. A diferencia de los bisfosfonatos, el denosumab no queda retenido en el esqueleto y su efecto antirresortivo desaparece después de 6 meses aproximados de aplicada una dosis, propiedad que podría determinar un menor riesgo de efectos adversos, tales como fractura paradojal u osteonecrosis de mandíbula. Estas consideraciones han llevado a que los bisfosfonatos no sean ya los únicos fármacos de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, observándose también un uso creciente de denosumab.

La terapia con estrógenos (con o sin progestágenos) no ha sido aprobada en Estados Unidos para el tratamiento de la osteoporosis, solo para su prevención. A pesar de la reducción significativa del riesgo de fractura vertebral y de cadera, posterior al WHI, esta terapia no es considerada de primera línea, pero podría ser una opción en mujeres cuando las terapias alternativas no sean apropiadas y los beneficios de su uso prolongado superen los riesgos asociados a su uso. Teriparatide o PTH 1-34 está indicada en aquellas mujeres con riesgo elevado de fractura y por un período no superior a los dos años, basado en la aparición de sarcomas óseos en animales expuestos a lapsos prolongados con esta. Su perfil de seguridad en general es aceptable, pero en nuestro medio su uso es muy reducido, por la ocurrencia frecuente de hiperparatiroidismo secundario espontáneo que contraindica su empleo, así como su elevado costo y aplicación subcutánea que afecta la adherencia.

El raloxifeno ha sido sugerido como una terapia preferente para las mujeres después de cinco años de la menopausia, sin riesgo aumentado de fractura de cadera. Además de sus efectos óseos, su uso se ha asociado también con riesgo

disminuido de cáncer de mama invasor. Entre sus efectos adversos serios, está el mayor riesgo de eventos tromboembólicos y de accidente vascular encefálico (AVE). La calcitonina, dado su menor efecto antirresortivo y débil eficacia antifractura, no es considerado un fármaco de primera línea y además de manera reciente se ha asociado su uso en el largo plazo con el riesgo aumentado de cáncer, por lo cual su empleo en Europa se ha abandonado para estos fines. El ranelato de estroncio no ha sido aprobado en Estados Unidos, porque su mecanismo de acción no ha sido bien precisado ni tampoco hay guías claras para interpretar los cambios en la densidad mineral ósea bajo su tratamiento, debido al incremento de esta por la incorporación del estroncio en el hueso. Su eficacia antifractura es principalmente a nivel vertebral. Los mayores efectos adversos son náusea y diarrea al inicio de la terapia y aumento de eventos tromboembólicos. La tibolona, disponible en Chile y otros países para la terapia hormonal, no ha sido aprobada en Estados Unidos y aun cuando existe la evidencia de que reduce el riesgo de fractura vertebral y no vertebral, se asocia al riesgo aumentado de un accidente vascular encefálico, por lo cual no es recomendado para estos fines. Además, en pacientes con cáncer de mama se asoció a incremento de las recidivas. Como último comentario, debe mencionarse que no existen aún datos adecuados para recomendar en definitiva las terapias combinadas (por ejemplo, bisfosfonato + estrógenos o calcitonina) ni tampoco para las terapias consecutivas como anabólico-antirresortivo. Posterior al inicio del tratamiento farmacológico es necesario un control alrededor de los tres meses para evaluar la adherencia y tolerancia, y es recomendable repetir la DXA después de 1 o 2 años de terapia. Lo esperable es que la DMO se mantenga al menos estable (dentro del error de precisión del instrumento). Su disminución sostenida debería alertar, como se mencionó en forma previa, a la búsqueda de causas secundarias.

## Evaluación del riesgo de fractura en pacientes con baja masa ósea

La mitad aproximada de las mujeres después de la menopausia tienen baja masa ósea en caderas y si se considera también la columna lumbar y radio, existe un número aún mayor de mujeres afectadas. Muchas tienen un bajo riesgo de fractura, pero algunas tendrán un riesgo elevado, que no es posible inferir únicamente por el resultado de la DXA. Además, hay que considerar que la mayor parte de las fracturas osteoporóticas ocurren en pacientes que no presentaban osteoporosis sino baja masa ósea según DXA, lo que refleja la importancia de los factores distintos de la DMO en el riesgo de fractura. De esta forma, es importante realizar una adecuada selección del tipo de paciente que tiene un riesgo elevado de fractura y que por ello se beneficiarán de recibir el tratamiento farmacológico.

Para resolver este problema, los expertos de la OMS han diseñado un algoritmo o herramienta llamada FRAX® (del inglés, *Fracture Risk Assessment Tool*). Su diseño se hizo a partir de los datos de múltiples estudios epidemiológicos y ensayos clínicos previos respecto al riesgo de fractura de cadera e integra factores de riesgo para fractura de cadera, como los mencionados en la sección de evaluación clínica, con los valores de la DMO en cuello femoral. Este instrumento informa la probabilidad de fractura a 10 años, aceptándose en Estados Unidos como indicación de tratamiento farmacológico si este resultado es mayor de 3,0% para fractura de cadera o del 20% para fracturas osteoporóticas mayores (columna, muñeca, brazo), umbrales de tratamiento que obedecen a consideraciones fármaco-económicas y de indicadores de mortalidad específicos para esa población.

Hace poco tiempo, Chile fue asimismo incorporado en la aplicación del FRAX. Sin embargo, la evidencia que fundamenta la inclusión no ha sido publicada aún y la información disponible indica que esta no es tan sólida como la existente para Estados Unidos o para algunos países en

Europa. Por tanto, por esta y otras limitantes inherentes al FRAX, en nuestra opinión, el uso de este en el país debe ser realizado con mucha cautela, prevaleciendo siempre el buen juicio clínico para la toma de decisión de tratamiento, considerando que no necesariamente deben ser aplicados los mismos umbrales de tratamiento ya descritos, ya que nuestra población tiene un riesgo menor de fractura osteoporótica comparada a la de Estados Unidos o Europa. En algunos de estos casos, es útil por ejemplo, realizar una radiografía lateral de columna, porque la pesquisa de fractura vertebral indicará la necesidad del tratamiento farmacológico, aunque la DMO no esté en rango de osteoporosis. Por el contrario, si la radiografía es normal y en términos clínicos no hay antecedentes que aumenten el riesgo de fractura, entonces solo se justificarán las medidas generales de salud ósea.

Siempre que sea posible, es recomendable la referencia a un especialista para evaluar la decisión de terapia o lo que es más probable solo un seguimiento clínico y con DXA, a veces no antes de 3-5 años; por ejemplo, en casos de baja masa ósea no acentuada (score T entre -1,5 y -2,0).

## Lecturas recomendadas

- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005; 293 (18): 2257-2264.
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Lewis S et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006; 296 (24): 2927-2938.
- Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int*. 2009; 20 (2): 275-282.
- Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation 2014. Disponible en [www.nof.org](http://www.nof.org)
- Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim YW, Gellad WF et al. Comparative Effectiveness of Pharmacologic Treatments to Prevent Fractures. An Updated Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2014; 161: 711-723.
- Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008; 359 (7): 697-708.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R et al. Denosumab for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009; 361: 756-765.
- Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. Disponible en: [www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b-64dfe040010165012d23.pdf](http://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b-64dfe040010165012d23.pdf)
- González G. Metabolismo óseo normal. *Rev de Med Int Concepción* (Ed. especial). 2001, 11-19.
- González G, Alvarado JN, Rojas A, Navarrete C, Velásquez CG et al. High prevalence of vitamina D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause*. 2007; 14 (3Pt1): 455-461.
- González G. Densitometría ósea. En: Goic A, Reyes H (eds.). *Semiología médica* (3era ed.). Santiago: Ed. Mediterráneo; 2009; 677-680.
- González G. Vitamin D status among healthy postmenopausal women in South America. *Dermato-Endocrinology*. 2013; 5: 1-4.
- Harvey N, Dennison E, Cooper C. The Epidemiology of Osteoporotic Fractures. En: Rossen C et al. (eds.). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism* (8th ed.) Washington: John Wiley and Sons; 2013; 348-356.
- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2006; 354 (7): 669-683.
- Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis; synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int*. 1994; 4 (6): 368-381.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013; 24: 23-57.

- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA*. 2001; 285 (6): 785-795.
- Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Hopkins R Jr, Forciea MA et al. Pharmacologic Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2008 (6); 149: 404-415.
- Reid I. Overview of Pathogenesis. En: Rossen C et al. (eds.). Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism (8th ed.) Washington: John Wiley and Sons; 2013; 357-359.
- Rodríguez JA, Valdivia CG, Trincado P. Fracturas vertebrales, osteoporosis y vitamina D en la posmenopausia: Estudio en 555 mujeres en Chile. *Rev Méd Chil*. 2007; 135 (1): 31-36.
- Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive Summary of the 2013 ISCD Position Development Conference on Bone Densitometry. *JCD*; 2013; 16 (4): 455-467.
- Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinski R et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87 (10): 4431-4437.
- The North American Menopause Society. The management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2010; 17 (1): 25-54.
- Watts N, Ettinger B, LeBoff MS. FRAX Facts. *J Bone Miner Res*. 2009; 24. (6): 975-97
- World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK FRAX: WHO Fracture risk Assessment Tool. Disponible en: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>

## Capítulo 48

# TERAPIA HORMONAL

PILAR VALENZUELA M.

El concepto de la terapia hormonal de la menopausia (THM) se utiliza para describir el uso de estrógenos solos (TE) en mujeres sometidas a histerectomía o el empleo combinado de estrógenos y progestina (TEP) en mujeres con útero para otorgar protección endometrial.

La publicación de los resultados del estudio Women's Health Initiative (WHI), en 2002 y 2004, cambió la creencia de muchos clínicos en cuanto al uso generalizado de la terapia hormonal de la menopausia a largo plazo para revertir el déficit estrogénico característico de estas mujeres. Hasta entonces, era frecuente la indicación de esta terapia para la prevención de cardiopatía coronaria y osteoporosis, ya que así lo sugerían las investigaciones epidemiológicas disponibles a la fecha. Los resultados del estudio WHI, un gran estudio aleatorizado que incluyó a más de 26.000 mujeres entre 50 y 79 años en sus dos ramas (TEP y TE), mostraron importantes efectos adversos asociados al uso de la terapia hormonal de la menopausia; entre ellos, aumento del riesgo de cardiopatía coronaria, accidente vascular encefálico (AVE), tromboembolismo venoso (TEV) y cáncer de mama.

Esta información generó gran consternación entre los pacientes y profesionales. Con posterioridad el uso de la terapia hormonal en mujeres menopáusicas disminuyó en forma sustancial.

Hoy la terapia hormonal tiene un rol importante en el tratamiento de los síntomas menopáusicos,

en particular los bochornos y atrofia urogenital, y la tendencia actual es su indicación precisa en un momento cercano a la menopausia para el alivio de los síntomas menopáusicos que afecten de manera negativa la calidad de vida.

Al interpretar los resultados del WHI, resulta fundamental recordar que la edad promedio de las mujeres que participaron en este estudio fue de 63 años, una edad superior a la de la mayoría de las pacientes que usan terapia hormonal para el tratamiento de los síntomas menopáusicos significativos. En el estudio WHI se utilizaron estrógenos conjugados orales y acetato de medroxiprogesterona. Se ha planteado que otros tipos de estrógenos, en dosis menores y por otras vías de administración, y también el uso de tipos distintos de progestina, podrían asociarse a un menor riesgo de efectos adversos que aquellos observados en este estudio.

## INDICACIONES DE TERAPIA HORMONAL

Los estrógenos son el tratamiento más efectivo para el alivio de los síntomas menopáusicos, en particular para los síntomas vasomotores. Múltiples estudios aleatorizados han demostrado que los estrógenos, tanto los conjugados equinos como el estradiol, por vía oral y transdérmica mejoran de modo notorio la frecuencia e intensidad de los bochornos.

Son candidatas para el uso de terapia hormonal las mujeres menopáusicas o aquellas en la transición menopáusica que presenten síntomas que afecten de manera negativa su calidad de vida. Esta terapia es efectiva en el tratamiento de los síntomas vasomotores y atrofia urogenital, y puede también ser efectiva en aliviar otros síntomas relacionados con la deficiencia estrogénica como trastornos del sueño, del ánimo, disfunción sexual, dolores musculares y articulares, y jaquecas. Si los síntomas predominantes son derivados de la atrofia urogenital, se prefiere el uso de estrógenos locales y no es necesaria la terapia sistémica.

En una época anterior, la terapia hormonal se utilizó para la prevención de enfermedades cardiovasculares y osteoporosis; sin embargo, esta no es una recomendación actual luego que los resultados del estudio WHI mostraran que los riesgos asociados a ella muchas veces superan los beneficios.

No deben usar terapia hormonal las mujeres con antecedente personal de cáncer de mama y otras condiciones malignas dependientes de los estrógenos, como las siguientes: cáncer endometrial o adenocarcinoma del cuello uterino, antecedente personal de tromboembolismo o trombofilia congénita o adquirida, enfermedad coronaria y accidente vascular encefálico, enfermedad hepática aguda y mujeres con alto riesgo de presentar alguna de estas complicaciones.

## ASPECTOS PRÁCTICOS

Una vez tomada la decisión de indicar terapia hormonal a una mujer con síntomas menopáusicos se debe determinar el tipo de estrógeno, la dosis, la vía de administración, la necesidad de agregar una progestina (mujeres con útero) y el tipo de progestina.

### Estrógenos

En Chile, los estrógenos están disponibles para terapia sistémica en forma oral y transdérmica como parche o gel, e inyectable; y para terapia

local (tratamiento de atrofia urogenital), en forma de crema, tableta y óvulos vaginales.

A continuación se describen los tipos de estrógeno habituales utilizados en la terapia hormonal de la menopausia:

- **Estrógenos conjugados:** antes denominados estrógenos conjugados equinos, su eficacia y seguridad son las más conocidas. Fueron utilizados en el estudio WHI en dosis de 0,625 mg diarios. Disponibles en comprimidos orales en dosis de 0,3-0,625 mg y crema vaginal 0,0625% (para terapia local).
- **Estrógenos conjugados sintéticos:** mezclas sintéticas de distintos tipos de estrógenos conjugados. Disponibles en comprimidos orales de 0,3-0,625 mg.
- **Estradiol:** el 17-beta estradiol es idéntico al estradiol producido por el ovario en la premenopausia. Está disponible en comprimidos orales de 1-2 mg, en gel transdérmico, aportando 0,5 mg estradiol/dosis, parche transdérmico de 50 µg/24 horas y tabletas vaginales de 10 y 25 µg (terapia local).
- **Estriol:** un estrógeno débil derivado de la conversión irreversible de estradiol y estrona utilizado en preparados locales para el tratamiento de la atrofia urogenital. Disponible en crema vaginal al 0,01% y óvulos de 0,5 mg de estriol.
- **Promestrieno:** estrógeno sintético con escaso efecto sistémico utilizado en preparados locales para el tratamiento de la atrofia urogenital. Disponible en crema vaginal al 1% y cápsulas blandas vaginales de 10 mg.

Se solía iniciar una dosis estándar de 0,625 mg de estrógenos conjugados (equivalente a 1 mg de estradiol oral, 50 µg de estradiol transdérmico en parche, 1 mg de estradiol transdérmico en gel) a la mayoría de las mujeres. Con la recomendación actual, utilizar la mínima dosis efectiva para controlar los síntomas menopáusicos, es posible empezar la terapia con dosis diarias de 0,5 mg de estradiol oral, 0,3 mg de estrógenos conjugados, 25 µg de estradiol transdérmico en parche o

0,5 g de estradiol transdérmico en gel y titular la dosis hacia arriba según la respuesta clínica. Las mujeres durante la transición menopáusica o aquellas con insuficiencia ovárica precoz suelen requerir una dosis estándar de estrógenos para lograr un manejo adecuado.

Comparadas con las dosis estándar de estrógenos, las dosis más bajas se asocian a menor mastalgia y a menor sangrado vaginal; sin embargo, serían útiles en prevenir la pérdida ósea en la mayoría de las mujeres. No está claro si se asocian a un menor riesgo cardiovascular y de desarrollar cáncer de mama.

### Progestinas

Toda mujer con útero que recibe estrógenos con efecto sistémico debe agregar una progestina para prevenir la aparición de la hiperplasia endometrial. Las mujeres sometidas a hysterectomía no requieren usar progestinas, ya que no tienen riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio.

El acetato de medroxiprogesterona (AMP) utilizado en el estudio WHI en dosis de 2,5 mg/d es la progestina más estudiada. Si bien resulta efectiva en la prevención de la hiperplasia endometrial, su uso conjunto con estrógenos conjugados se asoció a un aumento de enfermedad coronaria y cáncer de mama en el estudio WHI.

La progesterona micronizada natural otorga una adecuada protección endometrial, ya sea administrada de forma continua (100 mg diarios) o cíclica (200 mg por 10-14 días al mes). Se cree que la progesterona natural sería más segura en el sistema cardiovascular, por su efecto neutro en el perfil lipídico. En mujeres que no toleran la progesterona por vía oral, se ha utilizado con éxito la vía intravaginal.

El uso de dispositivos intrauterinos liberadores de levonorgestrel otorga una adecuada protección endometrial en las mujeres menopáusicas usuarias de estrógenos.

No se recomienda la administración de progestina cíclica cada tres o más meses, ya que no es posible asegurar una adecuada protección endometrial.

### Vía de administración

Todas las vías de administración de estrógenos tienen una efectividad similar en el alivio de los síntomas menopáusicos, aunque difieren en sus efectos metabólicos y en aquellos asociados al primer paso hepático. Los estrógenos administrados por vía oral producen cambios favorables en el perfil lipídico, disminuyen el colesterol total y LDL, y aumentan el colesterol HDL; sin embargo, a la vez incrementan los triglicéridos y proteína C reactiva. Al compararlos con los estrógenos orales los estrógenos transdérmicos resultan en menores concentraciones de estradiol a nivel de la vena porta; el hecho de evitar el efecto de “primer paso” hepático explicaría los diferentes efectos en el metabolismo lipídico y factores de coagulación. Los riesgos de accidente vascular encefálico (AVE) y tromboembolismo venoso (TEV) serían mayores con el uso de estrógenos por vía oral comparada con la vía transdérmica. Los riesgos basales de AVE y TEV son muy bajos en las mujeres postmenopáusicas, por lo que los estrógenos por vía oral serían seguros en la mayoría de las mujeres. No obstante, sería preferible el uso de estrógenos por vía transdérmica en mujeres con hipertrigliceridemia y en aquellas con un mayor riesgo basal de TEV y AVE.

### Esquemas terapéuticos

A continuación se describen los esquemas terapéuticos utilizados en la terapia hormonal de la menopausia:

- **Esquema combinado secuencial discontinuo:** el estrógeno y progestina se administran en ciclos, suspendiendo ambos por un número determinado de días cada mes, por lo habitual 7. En la actualidad este esquema no se recomienda por la reaparición de síntomas en los días de descanso de los estrógenos.
- **Esquema combinado secuencial:** el estrógeno se administra diariamente y se agrega una progestina entre 10 y 14 días de cada mes; en alrededor del 80% de las mujeres se produce sangrado después de la suspensión

de la progestina. Es el esquema de elección durante la transición menopásica, ya que en las mujeres los esquemas continuos se asocian a un sangrado irregular no programado debido a la función ovárica aún persistente.

- **Esquema combinado continuo:** el estrógeno y progestina se administran combinados todos los días en la misma dosis. Este esquema intenta mantener un endometrio atrófico y es efectivo en prevenir el sangrado irregular. Es de elección en mujeres con más de dos años de postmenopausia en las que la función ovárica es escasa.

### Suspensión de la terapia

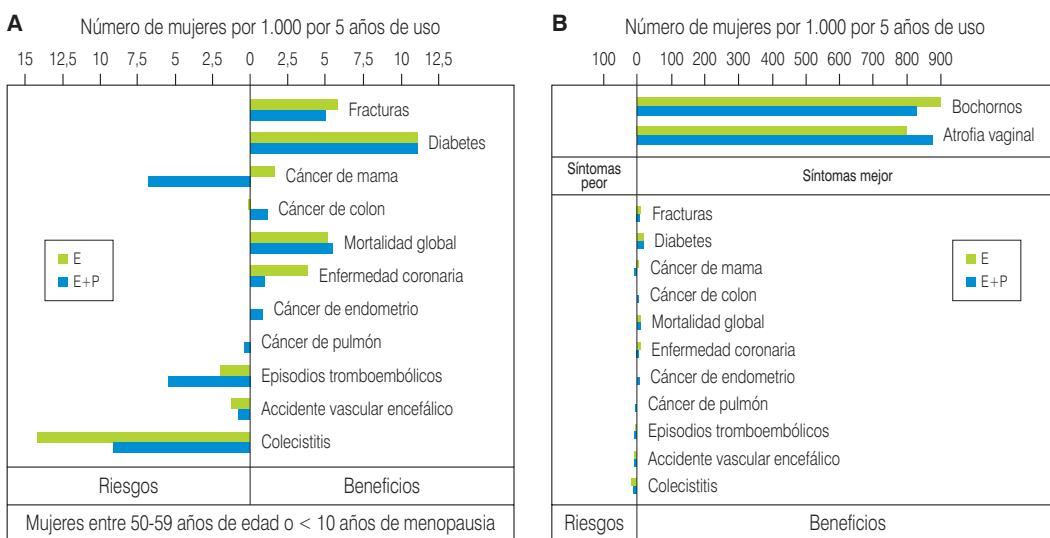
En general, las mujeres tienen baja adherencia a la terapia hormonal de la menopausia; hasta

50% de quienes la inician suspenderá dentro del primer año y menos de un tercio la mantendrá después del segundo año. La suspensión de los estrógenos resulta en la reaparición de bochornos y otros síntomas menopáusicos en 50% de las mujeres, independiente si esta se realiza de manera abrupta o titulando la dosis. Algunas mujeres decidirán reiniciar la terapia ante la presencia de síntomas significativos.

### RIESGOS Y BENEFICIOS DEL USO DE THM

En las Figuras 48-1A y 48-1B, encontramos un resumen de los riesgos y beneficios esperables al iniciar la terapia hormonal de la menopausia (THM) entre los 50 y 59 años, y antes de la década de postmenopausia.

**Figura 48-1. A. Riesgos y beneficios de la terapia hormonal de la menopausia (THM) en mujeres que inician la THM entre los 50 y 59 años o antes de 10 años desde la menopausia\*. B. Número de mujeres por 1.000 usuarias de THM que mejorarán síntomas de bochornos y atrofia vaginal**



El diseño de (A) y (B) es el mismo. Los datos indicando riesgos y beneficios en la sección inferior de (B) representan aquellos ilustrados en (A), donde son mostrados de manera expandida para poder ser vistos claramente. El objetivo de reproducir la información en (B) es comparar el número de mujeres beneficiadas con el alivio de los síntomas de bochornos y atrofia vaginal con el número de mujeres que presenta otros riesgos y beneficios.

\* Datos expresados en riesgo o beneficio atribuible para una mujer usuaria de estrógenos solo como THM por 5 años.

## Enfermedad coronaria

Debido a la creencia, derivada de los resultados de múltiples estudios observacionales, que los estrógenos tenían un efecto cardioprotector, estos eran recetados de manera rutinaria para la prevención primaria y secundaria de la cardiopatía coronaria. Los estrógenos afectan distintos parámetros que pueden influir en el riesgo vascular, aunque se desconoce de qué modo estos efectos modifican el riesgo de una cardiopatía coronaria asociado a la terapia hormonal de la menopausia (Tabla 48-1).

Con el objetivo de confirmar la eficacia de esta terapia en la prevención secundaria de la cardiopatía coronaria, el estudio Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) evaluó el uso combinado de estrógeno y progestina en mujeres con enfermedad coronaria establecida, aunque los resultados de esta investigación no lograron demostrar un efecto protector.

En el estudio WHI se observó un aumento en la tasa global de eventos coronarios con el uso de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (*Hazard Ratio*: HR, 1,29, 95%; intervalo de confianza: IC, 1,02-1,63).

Se ha planteado que el contraste entre los resultados de los estudios observacionales y aquellos del WHI en relación al uso de la terapia hormonal de la menopausia y el riesgo de una enfermedad cardiovascular se explicaría por las diferencias que presentaban las mujeres participantes de esas

investigaciones. En los estudios observacionales se incluyeron con predominancia mujeres con síntomas menopáusicos, las participantes eran más jóvenes (entre 30 y 55 años), con un índice de masa corporal (IMC) promedio menor a 30, e iniciaron la terapia hormonal de la menopausia antes de 5 años desde la menopausia y el uso de esta terapia fue de 10 o más años. Por el contrario, en el estudio WHI se excluyeron las mujeres con síntomas menopáusicos, el promedio de edad fue de 63 años, el IMC promedio era mayor a 30, las mujeres iniciaron la terapia hormonal alrededor de 15 años después de la menopausia y su duración fue de 7 años o menos.

Al realizar un reanálisis del estudio WHI según edad y años de postmenopausia al inicio de la terapia hormonal, se observó que el riesgo de enfermedad coronaria asociado a la terapia se confina a mujeres mayores y con más años de postmenopausia. En mujeres entre 50 y 59 años, con menos de 10 años desde la menopausia al inicio de la terapia, no aumentó el riesgo de enfermedad coronaria y posiblemente tuvieron una disminución de este.

La hipótesis de la “ventana de oportunidad del tratamiento” plantea que en las mujeres jóvenes con postmenopausia reciente que no tienen ateromatosis o se encuentran en una etapa muy temprana de esta y con endotelio intacto, el uso de la terapia hormonal podría ser beneficiosa y retrasar el desarrollo de atherosclerosis; en cambio,

**Tabla 48-1. Efectos de los estrógenos en parámetros de riesgo cardiovascular**

<b>Efectos potencialmente benéficos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en el perfil lipídico (disminuye el colesterol total, aumenta el colesterol HDL y disminuye la lipoproteína a)</li> <li>• Aumento en la secreción de óxido nítrico (vasodilatación)</li> <li>• Mejora la sensibilidad insulínica</li> <li>• Efecto antioxidante</li> </ul>
<b>Efectos potencialmente adversos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de triglicéridos</li> <li>• Efecto protrombótico (disminuye el fibrinógeno, factor VII y antitrombina III)</li> <li>• Aumenta síntesis hepática de marcadores inflamatorios (PCR)</li> </ul>

en las mujeres mayores con varios años de postmenopausia que ya han desarrollado aterosclerosis y tienen estenosis coronaria o placas vulnerables, las acciones protrombóticas y proinflamatorias de la terapia hormonal podrían gatillar eventos.

En la rama del estudio WHI solo con estrógenos no se afectó de modo significativo la incidencia de los eventos coronarios (HR 0,91, 95% IC, 0,75-1,12). El uso de estrógenos solo sería más favorable que el uso de estrógenos con progestina; la progestina sintética acetato de medroxiprogesterona utilizada en el estudio WHI anularía algunos de los efectos benéficos de los estrógenos en el perfil lipídico y función endotelial.

En el grupo de las mujeres entre 50 y 59 años en un subestudio auxiliar del WHI, la evidencia de aterosclerosis subclínica (medida con tomografía computarizada como puntajes de calcio en las arterias coronarias) fue menor en las mujeres que recibieron solo estrógenos comparada con aquellas que recibieron placebo.

### Función cognitiva y demencia

Si bien algunos estudios epidemiológicos sugirieron que el uso de los estrógenos podría prevenir el deterioro cognitivo y demencia, la evidencia clínica proveniente del estudio Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), que evaluó la función cognitiva en mujeres mayores de 65 años sin demencia, encontró un riesgo aumentado de demencia en aquellas mujeres tratadas con estrógenos. Los estudios observacionales sugieren que el uso precoz de la terapia hormonal en mujeres jóvenes sería beneficioso; el inicio temprano de esta terapia en mujeres con menopausia quirúrgica mejoraría algunos aspectos de la memoria y los hallazgos que muestran una reducción del riesgo de enfermedad de Alzheimer reflejarían el efecto de los estrógenos en este grupo etario.

### Accidente vascular encefálico

En el estudio WHI, el riesgo de un accidente vascular encefálico (AVE) aumentó tanto en el grupo de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona como en el grupo de

estrógenos conjugados solos (HR 1,41, 95% IC 1,07-1,85) y (HR, 1,39; IC 95% 1,10-1,77), respectivamente. Al analizar según edad y años de postmenopausia al inicio de la terapia hormonal, el riesgo aumentó en todos los grupos etarios, aunque el riesgo calculado de un accidente vascular encefálico asociado a la terapia en las mujeres entre 50 y 59 años es muy bajo.

El uso de estrógenos en dosis bajas por vía transdérmica no aumentaría el riesgo de aquel. En un estudio de casos y controles (aproximadamente 16.000 casos y 60.000 controles), se observó que el uso de estrógenos orales en altas y bajas dosis y el empleo de estrógenos por vía transdérmica en parche en dosis altas se asociaron a un riesgo aumentado de un accidente vascular encefálico (riesgo relativo (RR), 1,28; IC 95% 1,15-1,42) y (RR, 1,89; IC 95% 1,15-3,11), respectivamente; la utilización de estrógenos por vía transdérmica en parche en dosis bajas (< 50 µg/día) no se asoció a un mayor riesgo de un accidente vascular encefálico que al no emplear los estrógenos (RR 0,81; IC 95% 0,62-1,05).

### Tromboembolismo venoso

La terapia hormonal de la menopausia aumenta al doble aproximado el riesgo de tromboembolismo venoso. En el estudio WHI, el incremento del riesgo fue similar para la trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, siendo mayor en mujeres de mayor edad, obesas y en aquellas con la mutación del factor V Leiden. El riesgo fue mayor durante el primer año de uso y persistió durante los cinco años que duró el estudio.

La dosis y vía de administración del estrógeno pueden modificar el riesgo de trombosis asociado a la terapia hormonal. En un metaanálisis de estudios observacionales, el empleo de estrógenos por vía oral, pero no el uso de estrógenos por vía transdérmica, se asoció a un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso; *odds ratio* (OR) 4,2 (95% IC 1,5-11,6) y 0,9 (95% IC 0,4-2,1), respectivamente. Algunos resultados similares se observaron en grandes estudios observacionales publicados con posterioridad.

## Cáncer de mama

La densidad mamaria es un reconocido factor de riesgo para desarrollar un cáncer de mama. Así, distintos estudios clínicos aleatorizados controlados han demostrado que tanto el uso de la terapia con estrógenos + progestinas (TE+P) como la terapia con estrógenos (TE) se asocian a un aumento de la densidad mamaria.

Múltiples estudios observacionales sugieren que el uso de THM, ya sea TE o TE+P, se asocia a un aumento del riesgo de cáncer de mama. En el estudio WHI, el uso de TE+P por un promedio de 5,2 años se asoció a un riesgo significativamente mayor de cáncer de mama (HR 1,26 95% IC 1,00-1,59), siendo el exceso de riesgo absoluto atribuible a TE+P de 8 por 10.000 años-mujer; por el contrario, en la otra rama del estudio WHI, el uso de TE mostró una tendencia casi estadísticamente significativa a una disminución del riesgo de cáncer de mama comparado con placebo (HR 0,77 95% IC 0,59-1,01).

La disminución del riesgo de cáncer de mama observada en el grupo de terapia con estrógenos del estudio WHI contrasta con los resultados de otros estudios epidemiológicos que sugieren un aumento del riesgo, y una posible explicación a estas diferencias sería el momento de inicio de la terapia. Existe una evidencia de estudios epidemiológicos que sugiere que las mujeres que inician la terapia hormonal más cercana al momento de la menopausia tendrían un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama que aquellas que la inician algunos años después.

En la práctica, todos los estudios publicados hasta ahora muestran un mayor riesgo de cáncer de mama en usuarias de terapia con estrógenos + progestinas comparadas con las usuarias de la solo con estrógenos, lo que sugiere un rol directo de los progestágenos, adicional a los estrógenos, en el desarrollo del cáncer de mama. El riesgo de cáncer de mama dependería del tipo de progestina utilizada. Los resultados de un estudio prospectivo que incluyó a más de 80.000 mujeres mostraron que el empleo de estrógenos con progestinas

sintéticas, pero no el uso de estrógenos con progesterona natural y didrogesteron, se asoció a un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama.

## Cáncer de ovario

En el estudio WHI, el uso de terapia con estrógenos + progestinas (TE+P) se asoció a un aumento no significativo del riesgo de cáncer de ovario (HR 1,6, 95% IC 95% 0,8-3,2; 42 versus 27 casos por 100.000 personas en los grupos de y placebo, respectivamente). Un reciente metaanálisis de estudios epidemiológicos, que incluyó a más de 21.000 mujeres postmenopáusicas con cáncer de ovario, mostró que el uso de la terapia hormonal (TE y TE+P), ya sea actual o reciente e incluso por menos de 5 años, se asoció a un pequeño aumento del riesgo de desarrollar cáncer de ovario; de ser esta causal, las mujeres que usan esta terapia por un lustro desde los 50 años presentarían un caso adicional de cáncer de ovario por cada 1.000 usuarias y si el pronóstico es el típico, una muerte adicional por 1.700 usuarias.

## Cáncer de endometrio

El tratamiento solo con estrógenos en mujeres menopáusicas con útero aumenta el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial, y el riesgo crece a mayor duración del tratamiento y a mayor dosis de estrógenos utilizada, independiente de la vía de administración. El riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial tiende a desaparecer con el uso concomitante de una progestina; una progestina cíclica (por 12 o más días al mes) sería tan efectiva como el empleo de una progestina de uso continuo.

## Cáncer de colon

Similar a lo reportado en estudios observacionales, el uso de la terapia con estrógenos + progestinas en el estudio WHI se asoció a una reducción significativa en el riesgo de cáncer de colon (HR 0,56, 95% IC 0,38-0,81). En la rama

terapia con estrógenos del estudio WHI no se observó diferencia en el riesgo de cáncer de colon para el empleo de estrógenos o placebo.

### Fracturas osteoporóticas

En las participantes del estudio WHI, una población de bajo riesgo de fractura, el uso de ambas terapias con estrógenos + progestinas y solo con estrógenos se asoció a una reducción significativa en el riesgo de fracturas osteoporóticas, incluyendo fractura de cadera. El efecto favorable de los estrógenos en la densidad mineral ósea de las mujeres postmenopáusicas es evidente por diferentes vías de administración, incluso en muy bajas dosis. En el grupo de mujeres entre 50 y 59 años, en cada mil usuarias de la terapia hormonal por 5 años ocurrirían 4,9 y 5,9 fracturas menos en los grupos de terapia con estrógenos + progestinas (TE+P) y terapia con estrógenos (TE), respectivamente.

En mujeres postmenopáusicas jóvenes, la terapia hormonal puede considerarse como terapia de primera línea para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, aunque hay que tener en cuenta los riesgos asociados a esta terapia, por lo que esta no debe indicarse con el único objetivo de prevenir fracturas.

### Enfermedad vesicular

Un análisis posterior del estudio WHI reportó que el uso de THM (TE y TE+P) se asoció a un aumento de enfermedad y cirugía vesicular; ambos estudios mostraron un riesgo aumentado de colecistitis (HR 1,80 y 1,54 para usuarias de TE y TE+P, respectivamente) y colecistectomía (HR 1,93 y 1,67 para usuarias de TE y TE+P).

### Diabetes mellitus tipo 2

En el seguimiento de las mujeres participantes del estudio HERs se observó una incidencia acumulativa de diabetes tipo 2 de 6,2% y 9,5% en los grupos de terapia hormonal y placebo, respectivamente (HR 0,65, 95% IC 0,48-0,89); en el estudio WHI la incidencia fue de 3,5% y

4,2% en los grupos de terapia hormonal y placebo, respectivamente (HR 0,79, 95% IC 0,7-0,9). El efecto observado en ambos estudios se mantuvo al ajustar por índice de masa corporal y circunferencia abdominal. En el grupo de mujeres entre 50 y 59 años, por cada mil usuarias de THM (TE y TE+P) por 5 años habrían 11 casos menos de diabetes.

### ESTRÓGENOS LOCALES

Todos los preparados de estrógenos locales son efectivos en el tratamiento de los síntomas de atrofia urogenital. No se han identificado riesgos sistémicos con las bajas dosis utilizadas como terapia local y no es necesario agregar una progestina para la protección endometrial. Es frecuente que el tratamiento deba ser prolongado, ya que los síntomas tienden a recurrir cuando se suspende.

### TIBOLONA

La tibolona es un esteroide sintético con eficacia similar a la terapia hormonal en el tratamiento de los síntomas vasomotores y aquellos secundarios a la atrofia urogenital. La tibolona previene la pérdida ósea en las mujeres mayores y en las osteoporóticas mayores de 60 años disminuye la incidencia de fracturas. Con el uso de la tibolona la frecuencia de mastalgia es baja, la densidad mamaria se mantiene y no está demostrado un aumento en el riesgo de cáncer de mama; sin embargo, la tibolona aumenta el riesgo de recurrencia en las sobrevivientes del cáncer de mama. En mujeres mayores la tibolona se asocia a un mayor riesgo de un accidente vascular encefálico, pero no aumentaría el riesgo de enfermedad coronaria y eventos tromboembólicos. La evidencia de un gran estudio aleatorizado sugiere que la tibolona no aumenta el riesgo de hiperplasia ni cáncer de endometrio en las mujeres postmenopáusicas y se asocia a un mejor perfil de sangrado que la terapia de estrógenos y progesterona, siendo frecuente la presencia de amenorrea.

## Lecturas recomendadas

- Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM et al. Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003; 290 (13): 1739-1748.
- Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC et al. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 911.
- Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2005 Apr 30-May 6; 365 (9470): 1543-1551.
- Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003; 362: 419.
- Berman RS, Epstein RS, Lydick E. Risk factors associated with women's compliance with estrogen replacement therapy. *J Womens Health*. 1997; 6: 219.
- Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*. 1997; 350: 1047.
- Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008; 336: 1227.
- Cerin A, Heldaas K, Moeller B. Adverse endometrial effects of long-cycle estrogen and progestogen replacement therapy. The Scandinavian Long Cycle Study Group. *N Engl J Med*. 1996; 334: 668.
- Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004; 350: 991.
- Cincinelli E, de Ziegler D, Galantino P et al. Twice-weekly transdermal estradiol and vaginal progesterone as continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women: a 1-year prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187: 556.
- Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA*. 2005; 293: 330.
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet*. 2015; 385 (9980): 1835-1842.
- Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD et al. LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008; 359 (7): 697-708.
- Cushman M, Kuller LH, Prentice R et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004 Oct 6; 292 (13): 1573-1580.
- Ettinger B. Vasomotor symptom relief versus unwanted effects: role of estrogen dosage. *The American Journal of Medicine*. 2005; 118 (12B): 74S-78S.
- Ettinger B. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2004; 104: 443-451.
- Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 107: 103.
- Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol*. 2009; 27 (31): 5138-5143.
- Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *A Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15; 8: CD000402.
- Grodstein F, Manson JE, Colditz GA et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2000; 133 (12): 933-941.
- Haas JS, Kaplan CP, Gerstenberger EP, Kerlikowske K. Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results. *Ann Intern Med*. 2004 Feb 3; 140 (3): 184-168.
- Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998; 105 (8): 904-911.

- Henderson VW. Cognitive changes after menopause: influence of estrogen. *Clin Obstet Gynecol.* 2008; 51; 3: 618-626.
- Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998 Aug 19; 280 (7): 605-613.
- Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 1.
- Kayser J, Ettinger B, Pressman A. Postmenopausal hormonal support: discontinuation of raloxifene versus estrogen. *Menopause.* 2001; 8 (5): 328-332.
- Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM et al; LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (2): 135-146.
- Lindh-Astrand L, Bixo M, Hirschberg AL et al. A randomized controlled study of taper-down or abrupt discontinuation of hormone therapy in women treated for vasomotor symptoms. *Menopause.* 2010; 17: 72-79.
- Long ME, Faubion SS, MacLaughlin KL et al. Contraception and hormonal management in the perimenopause. *J Womens Health (Larchmt).* 2015; 24: 3.
- Manson JE, Allison MA, Rossouw JE et al. WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med.* 2007; 356 (25): 2591-2602.
- Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetolog.* 2004; 47: 1175.
- Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA.* 2005; 294: 183-193.
- Peeyananjarassri K, Baber R. Effects of low-dose hormone therapy on menopausal symptoms, bone mineral density, endometrium, and the cardiovascular system: a review of randomized clinical trials. *Climacteric.* 2005; 8 (1): 13-23.
- Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML et al. Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 2008; 167: 1207.
- Prestwood K. Ultralow-dose micronized 17B-estradiol and bone density and bone metabolism in older women. *JAMA.* 2003; 290: 1042-1048.
- Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ.* 2010; 340: c2519.
- Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2010 May; 8 (5): 979-986.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288: 321.
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007 Apr 4; 297 (13): 1465-1477.
- Santen RJ, Allred DC, Ardoine SP et al; Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95 (7 Suppl 1): s1-s66.
- Shumaker SA, Legault C, Kuller L et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA.* 2004; 291: 2947.
- Shumaker SA, Legault C, Rapp SR et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA.* 2003; 289: 2651.
- Sturdee DW, Pines A; International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric.* 2011; 14 (3): 302-320.

- Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2003/2005: CD001500.
- Swanson SG, Drosman S, Helmond FA, Stathopoulos VM. Tibolone for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in postmenopausal women: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Menopause. 2006; 13 (6): 917-925.
- Sweetland S, Beral V, Balkwill A et al. Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. J Thromb Haemost. 2012; 10 (11): 2277-2286.
- The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogens in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004; 291 (14): 1701-1712.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigator. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288(3): 321-333

## Capítulo 49

# FALLA OVÁRICA PREMATURA

M. SOLEDAD VELASCO L. Y M. GABRIELA DOBERTI D.

### INTRODUCCIÓN

La falla ovárica prematura (FOP) describe un síndrome que consiste en amenorrea, déficit estrogénico (hipogonadismo) y elevación de gonadotrofinas (hipergonadotropo) en una mujer antes de los 40 años. La incidencia es aproximadamente 1 en 1.000 antes de los 30 años y 1 en 100 a los 40 años. Sin embargo, a medida que la sobrevida y curación de patologías oncológicas en niños y adolescentes mejora, la incidencia de esta patología aumenta. La falla ovárica prematura tiene importantes consecuencias físicas y psicológicas, debido a los síntomas de hipoestrogenismo y los efectos a largo plazo del déficit estrogénico.

Pese a la importancia del diagnóstico precoz, muchas mujeres experimentan un significativo retraso en él después del inicio de la irregularidad menstrual (tan largo como 5 años de retraso en 25% de las mujeres). Una mujer joven que experimenta la pérdida de la regularidad menstrual en tres o más meses consecutivos merece evaluación en la primera consulta.

### DEFINICIONES

La menopausia natural se define como el cese permanente de los períodos menstruales, determinado en forma retrospectiva, después de que una mujer ha experimentado 12 meses de amenorrea sin ninguna otra causa patológica o

fisiológica obvia. Esta ocurre a una edad media de 51 años en una mujer normal. La menopausia es un reflejo de la depleción completa o casi completa de los folículos ováricos, con resultado de hipoestrogenemia y altas concentraciones de hormona folículo estimulante (FSH).

La falla ovárica prematura no es una menopausia precoz. La menopausia es una condición irreversible, en cambio el cese de la función ovárica en la falla ovárica prematura no siempre es permanente. Muchas de estas pacientes, de manera intermitente, producen estrógenos y ovulan, unas pocas vuelven a tener reglas regulares, y entre 5% y 10% de los casos, la mujer logra concebir en forma espontánea. Debido a esto, un término más apropiado es el de insuficiencia ovárica prematura, que refiere una condición reversible. Si bien el cambio de terminología a insuficiencia ovárica se ha propuesto desde hace años, no ha sido posible modificarlo por el uso frecuente del término falla ovárica prematura en la literatura médica.

### ETIOLOGÍA

La falla ovárica prematura se puede producir como consecuencia de la reducción del número de folículos ováricos determinado en términos genéticos, por la atresia folicular acelerada o disfunción folicular. Existen varias causas conocidas, incluyendo alteraciones cromosómicas,

exposición a terapia oncológica y enfermedades autoinmunes. A pesar de esto, la causa sigue siendo desconocida en la gran mayoría de los casos (Tabla 49-1).

El tratamiento de las patologías oncológicas con quimioterapia y radioterapia se convierte en una causa común de falla ovárica prematura. Esta terapia en las mujeres jóvenes ha llevado a un importante aumento de la sobrevida, con la consecuente disminución en la reserva ovárica e incremento de falla ovárica prematura, secundario a la terapia oncológica. El riesgo de producirla depende de la edad a la que se recibe el tratamiento oncológico, la dosis y tipo de quimioterapia, y si tiene asociada radioterapia (Tabla 49-2).

Varias enfermedades genéticas se asocian con falla ovárica prematura y existen reportes de familias con ella. Alrededor del 10-15% de estas pacientes tienen familiares afectados, lo que sugiere que la predisposición genética es habitual. Es probable que sea una enfermedad heterogénea causada por la mutación de múltiples genes y que las mutaciones conocidas sean responsables de un número pequeño de falla ovárica prematura. La mayoría de las enfermedades genéticas se relaciona con el cromosoma X, ya sea delecciones parciales, translocaciones o deficiencias.

El síndrome de Turner se debe a mosaicismo o monosomía completa del cromosoma X. Se caracteriza por falla ovárica, talla baja y otras anomalías al examen físico.

**Tabla 49-1. Etiología de falla ovárica prematura**

### 1. Espontánea

- Genética
  - Alteraciones del cromosoma X
    - Síndrome de Turner (45,XO)
    - Síndrome Trisomía X (47,XXX)
    - Síndrome X Frágil (gen *FMR1*)
    - Mutación del gen BMP15 (*bone morphogenetic protein 15*)
  - Otras alteraciones genéticas:
    - Galactosemia
    - Deficiencia de la 17 alfa hidroxilasa
    - Mutación del receptor de FSH
    - Mutación del receptor de LH
    - Mutación gen de Inhibina
    - Mutación del gen *FOXL2*
- Autoinmunidad
  - Síndrome poliglandular autoinmune tipo I y II
  - Asociado a enfermedades autoinmune (miastenia gravis, síndrome de Sjögren, vitíligo, anemia perniciosa, etc.)
- Tóxicos:
  - Tabaquismo
- Infecciones virales:
  - Paperas
  - Citomegalovirus
- Idiopática

### 2. Iatrogénica

- Exposición a radioterapia y/o quimioterapia
- Cirugías Pélvicas
  - Ooforectomía
  - Secundaria a compromiso vascular en cirugía por condición ovárica benigna

**Tabla 49-2. Riesgo de disfunción gonadal secundario a quimioterapia**

Edad	Incidencia de falla ovárica aumenta con la edad (menor reserva de folículos ováricos)
Dosis	Aumento de falla ovárica al usar mayor dosis de quimioterapia
Fármaco	Riesgo alto: ciclofosfamida, ifosfamida, busulfán, melfalán, procarbazina, clorambucil
	Riesgo intermedio: cisplatino, carboplatino, doxorubicina
	Riesgo bajo: vincristina, metotrexate, bleomicina, vinblastina, mercaptoperurina

El síndrome de X frágil es una enfermedad genética ligada al X con penetrancia incompleta. La incidencia de falla ovárica prematura en mujeres portadoras de la premutación del síndrome X frágil (gen FMR1) se ha reportado entre 13% y 26%.

Se estima que hasta 20% de las pacientes con falla ovárica prematura tienen una enfermedad autoinmune en forma concomitante. En algunos casos puede presentarse como parte de un síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 y tipo 2. El tipo 1 se caracteriza por hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal, candidiasis mucocutánea, falla ovárica prematura e hipotiroidismo. El tipo 2 se caracteriza por insuficiencia suprarrenal, enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes mellitus tipo 1 y falla ovárica prematura. Asimismo existe una asociación entre esta última y las enfermedades autoinmunes no glandulares como miastenia gravis, enfermedad de Crohn, vitíligo, anemia perniciosa, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

Los anticuerpos contra enzimas o tejido ovárico podrían producir falla ovárica prematura de tipo autoinmune. Se ha estudiado la asociación entre estos autoanticuerpos y la presencia de esta enfermedad. Desafortunadamente los resultados no han sido concluyentes, limitados por diferentes métodos de detección utilizados y la ausencia de significancia clínica demostrada por la presencia de estos autoanticuerpos.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La mayoría de las pacientes con falla ovárica prematura presentan una alteración en sus ciclos menstruales (oligoamenorrea o amenorrea). Algunas tienen síntomas asociados a una deficiencia de estrógenos, tales como bochornos y sequedad vaginal. Sin embargo, debido a que la función ovárica puede ser intermitente, estos síntomas ocurren entre 50% y 75% aproximado de las mujeres con falla ovárica prematura. La ausencia de síntomas vasomotores o sequedad vaginal no debe disuadir al clínico de considerar

su diagnóstico en una mujer que se presenta con irregularidad menstrual.

Por lo general, las mujeres que desarrollan esta falla han experimentado una pubertad normal y han tenido reglas regulares previas al desarrollo de esta condición. Una alteración en la regularidad menstrual es el síntoma de presentación más común, pero no hay una historia menstrual característica que anuncie el inicio de una insuficiencia ovárica. Las pacientes pueden desarrollar amenorrea o experimentar un largo pródromo de oligoamenorrea.

A diferencia de lo anterior, las pacientes con falla ovárica prematura por el síndrome de Turner (45, X0) por lo común no tienen desarrollo puberal y se presentan con amenorrea primaria, junto a otras características como talla baja, cuello alado, etcétera.

En algunas mujeres, los síntomas vasomotores pueden presentarse antes de las alteraciones menstruales, mientras que en otras, los síntomas aparecen justo antes de las reglas cuando los niveles de estrógenos son muy bajos. Además, ciertas pacientes que toman anticonceptivos orales (ACO) experimentan síntomas vasomotores durante la parte del ciclo sin pastillas o placebo. Con la progresión de la amenorrea y la profundización de la deficiencia del estrógeno, los síntomas de atrofia urogenital y dispareunia se vuelven más importantes.

La falla ovárica prematura a veces se hace aparente cuando no hay menstruación después de que se suspenden los anticonceptivos orales o después del embarazo.

**Historia.** Cuando se conoce la historia de una mujer con posible falla ovárica prematura, se debe incluir:

- Antecedente de cirugía ovárica, quimioterapia o radioterapia.
- Historia personal o familiar de enfermedad autoinmune.
- Síntomas de anorexia, baja de peso, dolor abdominal vago, fatiga, hiperpigmentación de la piel que sugiera la presencia de

insuficiencia suprarrenal. El 3% aproximado de las mujeres con falla ovárica prematura desarrollan insuficiencia suprarrenal.

- Historia familiar de retardo mental, ataxia o falla ovárica prematura (FOP) debe hacer sospechar de alteraciones del gen *FMR1* (gen responsable del síndrome X frágil). Premutaciones del gen *FMR1* se presentan hasta en 14% de mujeres con FOP familiar y 2-6% de los casos de FOP aislada está asociado con premutación del gen *FMR1*.

**Examen físico.** La mayoría de las mujeres con falla ovárica prematura no tienen alteraciones al examen físico, pero en ocasiones se pueden encontrar algunas de las siguientes:

- Bocio, por tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves, o manifestaciones clínicas de otras enfermedades autoinmunes.
- Aumento de la pigmentación e hipotensión ortostática debido a una insuficiencia suprarrenal.
- Signos de atrofia urogenital, pese a que el examen vaginal puede estar normal.
- En el caso del síndrome de Turner, las pacientes presentan talla baja, implantación baja del cabello en la nuca, paladar ojival, tórax en escudo con pezones ampliamente separados, brazos arqueados y acortamiento del 4° y 5° metacarpianos.
- Ptosis, la cual se ha asociado a formas familiares raras de falla ovárica prematura: síndrome epicanto inverso, ptosis, blefaroquemosis.

**Características bioquímicas.** Las características típicas incluyen estradiol bajo, hormona foliculoestimulante elevada, similar a lo que se ve en la menopausia normal. Sin embargo, muchas mujeres tiene función ovárica intermitente, por lo tanto se pueden ver exámenes de laboratorio normal en una paciente que todavía tiene algunos ciclos ovulatorios.

## DIAGNÓSTICO

No existen criterios diagnósticos de la falla ovárica prematura respecto al tiempo de amenorrea ni a los niveles de gonadotrofinas. La duración de la amenorrea entre 3 y 6 meses, y los niveles de gonadotrofinas sobre 20 a 40 IU/l han sido usados por varios autores para realizar el diagnóstico. No obstante, la presencia de amenorrea no es un requisito, pues como se explicó de manera previa, algunas pacientes pueden tener función ovárica intermitente y reglas espontáneas, incluso después de años de la presentación inicial.

Esta ausencia de criterios diagnósticos lleva a que muchas mujeres consulten varias veces antes de que se les realice el diagnóstico de falla ovárica prematura. Por esto se recomienda que aquellas que presentan alteraciones de la regularidad menstrual en tres o más ciclos seguidos, sean estudiadas a la primera consulta con los niveles de hormona foliculoestimulante. En caso de que esté elevada en rango de menopausia, se debe repetir su medición entre 4 y 6 semanas, en conjunto con la medición del estradiol para confirmar el hipogonadismo.

Si bien no es posible predecir quiénes desarrollarán esta falla ovárica prematura, la medición de los productos ováricos como la hormona antimülleriana (AMH) puede predecir la reserva ovárica. Esta hormona es producida por las células de la granulosa de folículos primarios a folículos antrales pequeños. El descenso de los niveles de la hormona antimülleriana a niveles indetectables se correlaciona fuertemente con la disminución del pool de folículos o reserva ovárica, independiente de la edad. Estos niveles se mantienen relativamente constantes durante el ciclo menstrual, a diferencia de los otros marcadores de reserva ovárica, que son dependientes del eje hipotálamo hipófisis gonadal. La hormona antimülleriana puede ser útil para diferenciar a aquellas mujeres con falla ovárica prematura que tienen muy baja reserva folicular de las que tienen reserva suficiente, lo cual tendría implicancias en el pronóstico de fertilidad.

Los niveles de hormona antimülleriana también se correlacionan con el grado de daño ovárico inducido por los efectos gonadotóxicos del tratamiento del cáncer, y podrían ser un marcador para predecir si están en riesgo de una falla ovárica prematura, y plantear alternativas del punto de vista de fertilidad futura.

**Ecografía transvaginal.** Los folículos antrales que parecen en términos endocrinológicos activos pueden ser detectados por ecografía en 75% de las mujeres con falla ovárica prematura y 46,XX. La ooforitis autoinmune está asociada también con el desarrollo de grandes quistes foliculares luteinizados; la apariencia ecográfica es de ovarios quísticos aumentados de tamaño. Dada la poca especificidad de este examen en esta patología, no es útil para realizar el diagnóstico.

**Evaluación de la densidad mineral ósea.** La falla ovárica prematura primaria es un importante factor de riesgo de pérdida de masa ósea acelerada y osteoporosis. Por lo tanto, al minuto del diagnóstico se debe solicitar una densitometría ósea.

**Diagnóstico diferencial.** Otros estudios que se deben realizar son descartar embarazo, medir prolactina, hormona tiroestimulante (TSH) y niveles de estradiol simultáneo a la hormona foliculoestimulante. La prueba de progesterona, dada la secreción intermitente de estradiol, en la mitad de los casos resulta positiva a pesar de presentar falla ovárica prematura, y solo lleva a retrasos en el diagnóstico. Por eso esta prueba no debe usarse como reemplazo a la medición de la hormona foliculoestimulante con estradiol.

## DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE FOP

Una vez que el diagnóstico es realizado, otros estudios deben realizarse para determinar la causa y evaluar la presencia de desórdenes coexistentes. Sin embargo, en la mayoría de los casos no se logra un diagnóstico etiológico.

**Cariotipo.** Cuando la insuficiencia ovárica se presenta como amenorrea primaria, en el 50% aproximado de los casos se asocia a un cariotipo anormal (46, X0), que corresponde al síndrome de Turner. Sin embargo, cuando se presenta como amenorrea secundaria, por lo general el cariotipo es normal (en una serie, 13% tenía cariotipo anormal). En estos casos por lo común corresponden a delecciones del cromosoma X o un cariotipo con patrón mosaico (ejemplo, XX/X0), en cuyos casos pueden tener pubertad normal e incluso embarazo previo a la aparición de la falla ovárica prematura. Debido a esto, se debe realizar un cariotipo como parte de la evaluación básica a todos los pacientes con falla ovárica prematura antes de los 30 años, con o sin estígmas de síndrome de Turner. La mujer con síndrome de Turner debe ser estudiada por alteraciones asociadas. Pese a que es raro en las pacientes con falla ovárica prematura, aquellas con material cromosómico Y presente requieren de ooforectomía debido al riesgo de tumores gonadales.

**Test para la premutación FMR1.** Existe una asociación establecida entre falla ovárica prematura y premutación en el gen *FMR1*, el gen responsable del síndrome X frágil. Este síndrome es un desorden ligado a X, que es la causa más común de retardo mental heredable. La alteración de la función ovárica de la premutación de *FMR1* es variable, desde menor respuesta a gonadotrofinas en tratamiento de infertilidad, menor reserva ovárica, hasta falla ovárica prematura con amenorrea.

La recomendación actual sugiere que a la mujer con ciclos menstruales regulares, que tiene niveles de hormona foliculoestimulante elevado antes de los 40 años (FOP oculta, bioquímica), se le debe ofrecer el test de la premutación *FMR1*.

**Anticuerpos autoinmunes.** La falla ovárica prematura se asocia a enfermedades autoinmunes como hipotiroidismo (25%), enfermedad de Addison (3%) y diabetes mellitus tipo 1 (2,5%). Este grupo de mujeres con autoinmunidad puede

estudiarse midiendo los anticuerpos antitiroideos y anticuerpos antisuprarrenales. Las mujeres con autoinmunidad suprarrenal tienen 50% de posibilidades de desarrollar insuficiencia suprarrenal en el futuro. Los anticuerpos antiovárico están presentes entre el 10% y 69% de las mujeres con falla ovárica prematura, pero no han sido útiles para el diagnóstico de ooforitis autoinmune, pues se encuentran presentes en un número importante de mujeres sanas. La biopsia ovárica para detectar ooforitis autoinmune no está recomendada.

## CONSECUENCIAS DE LA DEFICIENCIA ESTROGÉNICA

Existen pocos estudios randomizados controlados que evalúen los efectos a largo plazo de la falla ovárica prematura. La mayoría son investigaciones observacionales de mujeres con ooforectomía profiláctica bilateral. No todos estos resultados se pueden extrapolar a la población con falla ovárica prematura, pues varios de esos trabajos incluyen mujeres hasta 45 años y la mayoría tienen esta falla por ooforectomía quirúrgica, y las consecuencias a largo plazo pueden diferir según su etiología.

**Sobrevida.** Algunos estudios prospectivos que comparan la histerectomía versus histerectomía con ooforectomía bilateral muestran que las pacientes sometidas a ooforectomía antes de los 45 años tienen un aumento de mortalidad por cualquier causa (HR 1,12; 95% IC, 1,03-1,21) al comparar con las mujeres en quienes se realizó la preservación de los ovarios. Este aumento de mortalidad es mayor en quienes no recibieron terapia hormonal antes de los 50 años.

**Enfermedad cardiovascular.** Diferentes investigaciones muestran que las pacientes con menopausia antes de los 40 años tienen más riesgo de tener una cardiopatía coronaria y mortalidad cardiovascular. Este riesgo es mayor en las pacientes que no reciben sustitución hormonal. Se ha demostrado que las pacientes

con falla ovárica prematura tienen disfunción endotelial, alteración en el perfil lipídico con un perfil aterogénico (aumento de triglicéridos, disminución de HDL y aumento de LDL), y mayor incidencia del síndrome metabólico. Sin embargo, no existen estudios a largo plazo que evalúen la prevención primaria en pacientes con falla ovárica prematura. El efecto protector de los estrógenos en estas pacientes se ha demostrado en estudios observacionales, en especial en mujeres con ooforectomía bilateral. La sustitución estrogénica ha demostrado recuperar la función endotelial, pero aún no se ha demostrado que disminuya la mortalidad cardiovascular.

**Osteoporosis.** Las mujeres con falla ovárica prematura tienen menor masa ósea al compararlas con controles, lo que se asocia a un mayor riesgo de fractura. Cuando la mujer desarrolla una disfunción ovárica antes de alcanzar el pico de masa ósea tiene más riesgo de desarrollar osteoporosis como consecuencia del hipoesplenismo. En una investigación, al diagnóstico de falla ovárica prematura, 3,6% de las pacientes tienen densitometría ósea en rango de osteoporosis y 25,9% en rango de osteopenia. Aunque se debe considerar que el diagnóstico de osteoporosis medido según t-score no está diseñado para ser usado en mujeres jóvenes. Un estudio randomizado controlado publicado recientemente muestra que si bien al diagnóstico las mujeres con falla ovárica prematura tienen menor densidad mineral ósea, después de tres años de sustitución estrogénica se produce una recuperación de la densidad ósea a valores normales. Con esto se puede plantear que la sustitución estrogénica disminuye el riesgo de fractura en pacientes con falla ovárica prematura. Además, se debe recomendar a estas pacientes realizar ejercicio de fortalecimiento muscular, ingesta adecuada de calcio y de vitamina D.

**Función cognitiva.** Un estudio mostró que las mujeres con ooforectomía antes de los 45 años tienen mayor riesgo de un deterioro

cognitivo o demencia que los controles, y este riesgo es mayor mientras más joven se realiza la ooforectomía. También comprobaron que la sustitución estrogénica hasta los 50 años tiene un rol protector en estas pacientes. No existen datos que incluyan solo mujeres menores de 40 años y con otras etiologías, por lo que estos datos no se pueden generalizar.

**Función sexual.** Las mujeres con falla ovárica prematura tienen menor satisfacción sexual, caracterizada por menor excitación, menos encuentros sexuales y dispareunia. Estos síntomas son más frecuentes mientras menor es la edad del diagnóstico. El manejo debe incluir consejería sexual, además de terapia estrogénica y considerar sustitución androgénica.

## MANEJO DE LA INSUFICIENCIA OVÁRICA PRIMARIA

El manejo de las pacientes con falla ovárica prematura idealmente debe ser multidisciplinario, en un equipo formado por profesionales de diferentes especialidades: médicos, enfermeras, psicólogos, nutricionistas, que cubran sus distintas necesidades. El manejo de las pacientes incluye consejería y apoyo psicológico, consejos sobre alimentación y suplementación, terapia hormonal y en algunos casos cuidados de medicina reproductiva. Se debe destacar que en los últimos años ha aumentado en forma importante la sobrevida de pacientes con neoplasias hematológicas, cuyo tratamiento produce falla ovárica prematura en un gran número de pacientes. Es importante considerar que, además de mejorar la sobrevida en estas pacientes, es muy importante que mantengan una buena calidad de vida en el corto y largo plazo.

**Informar al paciente del diagnóstico.** Lo primero y más importante después de detectar la falla ovárica prematura es informar a la paciente del diagnóstico de manera empática, entregando una información precisa y ofreciendo un soporte emocional. Las pacientes con falla

ovárica prematura tienen más depresión que la población promedio. La pérdida de la capacidad reproductiva parece ser un elemento devastador, y esto es independiente de si las pacientes ya han tenido hijos. Por esto, en ese momento se les debe ofrecer ayuda profesional para que puedan recibir soporte emocional adecuado.

**Generalidades de la terapia hormonal.** A menos que exista una contraindicación, la mujer con falla ovárica prematura debe recibir terapia estrogénica para reemplazar las hormonas que los ovarios producen normalmente a esa edad. La terapia hormonal se requiere para el manejo de los síntomas vasomotores, psicosexuales, cognitivos y urogenitales. Además, en este grupo la terapia produce una disminución del riesgo cardiovascular, osteoporosis y de modo eventual Alzheimer. Es importante que tanto las pacientes como el equipo médico entiendan esto, y no extrapolen los resultados de estudios realizados en población postmenopáusica como el Women's Health Initiative (WHI) a este grupo de pacientes. La terapia de reemplazo hormonal debe indicarse hasta la edad promedio de la menopausia natural (51 años).

### Tipo de terapia hormonal

Teóricamente, el reemplazo hormonal para una mujer con falla hormonal prematura debe imitar la función ovárica normal dentro de lo posible. Pese a que los esquemas óptimos de tratamiento no se conocen, se aconseja partir con dosis completa de reemplazo de estrógenos (en casos de amenorrea secundaria) como estradiol transdérmico en parches de 75-100 mcg/día o 1-1,5 mg de estradiol en gel, para lograr niveles plasmáticos de estradiol de fase folicular de un ciclo menstrual. Como alternativa se puede indicar estradiol oral 1-2 mg/día o estrógenos conjugados 0,625-1,25 mg. El estradiol transdérmico tiene varias ventajas sobre las preparaciones orales, pero principalmente el menor riesgo de tromboembolismo venoso, ya que evita el primer paso hepático, y la reducción de una patología biliar.

Se debe agregar una progestina para reducir el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial. Entre las progestinas, se puede usar progesterona micronizada o acetato de medroxiprogesterona, en forma cíclica durante 12 días cada mes, y luego de un año de tratamiento, evaluar la administración de progestina de manera continua todos los días. Si bien esta es una recomendación, la terapia debe ser individualizada. La mayoría de las pacientes prefieren una terapia hormonal cíclica, pues la presencia de sangrado menstrual, aunque sea inducido, es gratificante para ellas. Sin embargo, algunas prefieren un régimen combinado continuo, el cual se debe iniciar al menos un año después del último período.

Se le debe informar a la paciente que la hormona foliculoestimulante no provee una anticoncepción efectiva y debido a que la función ovárica puede reanudarse, se requiere una anticoncepción adicional si se quiere evitar un embarazo. A pesar de que los anticonceptivos orales tienen más dosis de lo que las pacientes de forma fisiológica necesitan, para muchas es una terapia emocionalmente más aceptada y fácil de seguir. Se debe considerar que con el uso de los anticonceptivos las pacientes tienen siete días de descanso, en los cuales están hipoestrogénicas y pueden tener reaparición de síntomas. Para prevenir esto se pueden usar ciclos extendidos de anticonceptivos, espaciando la semana de descanso cada 84 días, aunque esta medida no ha sido estudiada en este grupo de pacientes y se desconoce la seguridad a largo plazo. En caso de usar anticonceptivos, administrar de modo ideal dosis estándar, pues existen estudios que muestran que los anticonceptivos combinados en dosis baja serían menos efectivos para prevenir la osteoporosis que las dosis estándares.

Como complemento a la terapia hormonal, se debe recomendar un aporte adecuado de calcio (1.200 mg al día total, entre dieta y suplementos) y vitamina D, así como realizar ejercicio, para prevenir osteoporosis y fracturas.

**Andrógenos.** Las pacientes con falla hormonal prematura tienen deficiencia androgénica, asociado a una disminución del deseo sexual y menor estado de ánimo. Si bien se podrían beneficiar de la sustitución con testosterona, los riesgos y beneficios de esta terapia en este grupo de pacientes aún no se han establecido. Un estudio clínico reciente evaluó los efectos de la terapia con testosterona en la calidad de vida, autoestima y estado de ánimo en mujeres con falla hormonal prematura, no encontrándose diferencias con placebo en estos ámbitos.

**Duración del tratamiento.** El riesgo de enfermedad cardiovascular y de cáncer de mama es mucho menor que el de las mujeres postmenopáusicas y, según los resultados del estudio WHI, no son clínicamente importantes hasta que alcanzan los 51 años de edad aproximados, el promedio de la menopausia normal. Por lo tanto, se aconseja una terapia de reemplazo hasta esta edad.

**Fertilidad.** Las pacientes con falla hormonal prematura no son necesariamente infériles. Existe 50% de las pacientes que reanudan la función ovárica por un corto período y entre 5% y 10% pueden tener un embarazo espontáneo. Las alternativas para estas pacientes son la ovodonación y criopreservación de embriones, previo a una terapia gonadotóxica como quimioterapia y radioterapia. En la actualidad se investiga la criopreservación del tejido ovárico y de los ovocitos como otra alternativa para estas pacientes. No obstante, se debe tener precaución al programar un embarazo en una paciente con síndrome de Turner, por el alto riesgo de rotura aórtica durante el embarazo. Aunque el ecocardiograma muestre una aorta normal, se puede producir rotura en el embarazo por anomalías en la estructura de la pared de la aorta. La adopción parece ser más razonable en este grupo de pacientes.

En resumen, la falla hormonal prematura es una enfermedad que tiene importantes consecuencias tanto físicas como psicológicas en

el corto y largo plazo. Si bien en la mayoría de los casos no se logra un diagnóstico etiológico, todas las pacientes deben ser estudiadas en forma precoz y recibir un tratamiento para disminuir las complicaciones derivadas del hipoestrogenismo. La terapia hormonal parece ser el tratamiento más adecuado para estas pacientes, aunque faltan estudios sobre la dosis y tipo de terapia óptima. En el caso de haber contraindicación para la terapia hormonal, se deben buscar otras medidas para disminuir los riesgos asociados al déficit estrogénico. El manejo ideal es a través de un equipo multidisciplinario que logre abarcar los distintos aspectos de esta enfermedad.

### Lecturas recomendadas

- Davies S, Van der Mooren M, Van Lusen R et al. The efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo - controlled trial. *Menopause*. 2003; 13: 387-396.
- Guerrieri G, Martinez P, Klug S, Haq N, Varderhoff V. Effects of physiologic testosterone therapy on quality of life, self-esteem, and mood in women with primary ovarian insufficiency. *Menopause*. 2014; 21 (9): 951-952.
- Kalantaridou S, Vanderhoof V, Calis K, Corrigan E, Troendle J et al. Sexual function in young women with spontaneous 46, XX primary ovarian insufficiency. *Fertility and Sterility*. 2008; 90 (5): 1805-1811.
- Maclaran K, Horner E, Panay N. Premature ovarian failure: long term sequelae. *Menopause International*. 2010; 16: 38-41.
- Nippita T, Baber R. Premature ovarian failure: a review. *Climacteric*. 2007; 10: 11-22.
- Panay N, Kalau E. Management of premature ovarian failure. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2009; 23: 129-140.
- Parker W, Broder M, Chang E, Feskanich D, Farquhar C et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Ginecol*. 2009; 113 (5): 1027-1037.
- Popat V, Calis K, Kalantaridou S, Vanderhoof V, Koziol D et al. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: Results of a three – year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99 (9): 3418-3426.
- Rebar R. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*. 2009; 113: 1355-1363.
- Rivera C, Grossardt B, Rhodes D, Brown R, Roger V et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause*. 2009; 16 (1): 15-23.
- Rocca W, Bower J, Ahlskog J, Grossardt B, Melton III L. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2007; 69: 1074-1083.
- Schmidt P, Luff J, Haq N, Vanderhoof V, Koziol D et al. Depression in women with spontaneous 46, XX primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (2): E278-E287. Uygur D, Sengül Ö, Bayar D, Erdinç S, Batioğlu S et al. Bone Loss in young women with premature ovarian failure. *Arch Gynecol Obstet*. 2005; 273: 17-19.
- Van der Voort D, Van der Weijer P, Barentsen R. Early menopause: increased fracture risk at older age. *Osteoporos Int*. 2003; 14: 525-530.
- Visser, J, Schipper, I, Laven, J, Themmen, A. Anti-mullerian hormone: an ovarian reserve marker in primary insufficiency. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2012; 8: 331-341.
- Wallace W, Anderson R, Irvine D. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*. 2005; 6: 209-218.



---

Parte VII  
Ginecología  
Infantojuvenil



## Capítulo 50

# ASPECTOS GENERALES Y EXAMEN FÍSICO EN GINECOLOGÍA INFANTOJUVENIL

MARCELA MENÉNDEZ A. y CONSTANZA RALPH T.

La patología ginecológica, desde el período de recién nacida al final de la adolescencia, es diversa, propia de cada edad y diferente de la patología ginecológica de la mujer adulta. La entrevista y examen físico deben ser adaptados a la edad de la paciente y al motivo de consulta.

Para un diagnóstico y tratamiento certero es fundamental conocer, para cada etapa, la normalidad tanto anatómica como funcional del sistema reproductor y la patología prevalente y su abordaje.

### RECIÉN NACIDA Y LACTANTE

El examen genital de la recién nacida es fundamental y de forma lamentable se omite con frecuencia. Primero se deben descartar los signos de virilización: evaluar los labios mayores, que no deben estar ni pigmentados, rugosos o fusionados, ni presentar una gónada palpable. Luego medir el tamaño del clítoris cuyo ancho normal es inferior a 0,5 cm y el índice cliteroideo (largo por ancho en mm) inferior a 35 mm. Si existen signos de virilización, se debe descartar la presencia de una hiperplasia suprarrenal congénita y otras causas de trastornos de la diferenciación sexual.

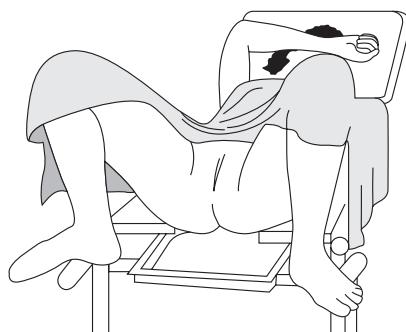
El segundo punto importante es el examen del himen para detectar un himen imperforado o un tabique vaginal. Por lo habitual se ve con facilidad el orificio himeneal al traccionar los labios mayores y si hay presencia de flujo debido

a la estimulación por hormonas de origen materno. Si existen dudas se debe pasar un sonda fina (sonda de alimentación N° 6) transhimeneal para confirmar la permeabilidad. En ocasiones se observa un himen abombado, violáceo, muy sugerente de himen imperforado o tabique vaginal. El momento óptimo de la cirugía no está claro, pero la obstrucción debe ser resuelta antes de la menarquia. En general, no se realiza la intervención quirúrgica en el período de recién nacida, salvo que existan síntomas como masa abdominal con obstrucción urinaria o intestinal.

### PREPÚBER

La consulta ginecológica en esta etapa se asemeja a la consulta pediátrica general. La anamnesis debe ser dirigida tanto al adulto responsable como a la niña. Son importantes de consignar los síntomas que motivaron la consulta, los antecedentes perinatales y mórbidos, así como los antecedentes familiares en los que destacan la talla materna y paterna (para evaluar el crecimiento), y la edad de la menarquia de la madre. La revisión física debe comenzar con un examen general, luego genital, explicando los distintos pasos al adulto y a la niña. En el examen general, siempre debe evaluarse la presencia de telarquia y vello púbico.

El examen genital se realiza junto con la persona que la acompaña, con la niña recostada y sus piernas abducidas o posición de rana (Figura

**Figura 50-1.** Posición de rana para examen genital

50-1) y con buena iluminación, evaluando la zona perineal y la vulva. Tras la inspección de los labios mayores, estos se traccionan hacia el examinador. Se observa luego el capuchón del clítoris, el clítoris, los labios menores, el introito, el himen, la presencia de flujo vaginal y ocasionalmente el tercio inferior de la vagina.

Existen diversos tipos de himen: anular, semilunar y redundante (Figura 50-2), que en la etapa prepuberal se aprecia rosado oscuro o rojo, delgado y no hay presencia de flujo vaginal (hipoestrogénico).

Los hallazgos en el borde himeneal se describen según las horas del reloj (por ejemplo, escotadura parcial a las 4 horas).

En muy raras ocasiones se puede utilizar un espéculo virginal. El tacto vaginal no se realiza a esta edad.

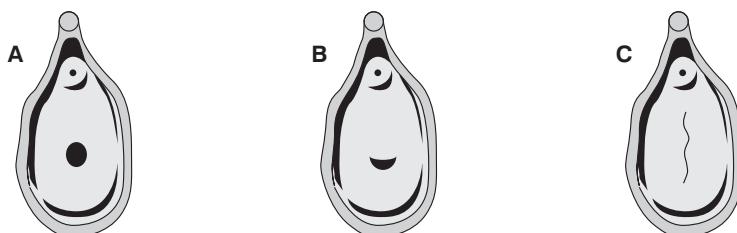
Las patologías más comunes en este rango de edad son: la vulvovaginitis (ver capítulo

sobre vulvovaginitis), las sinequias vulvares, los trastornos de la pubertad (pubertad precoz, telarquia prematura, pubarquia prematura) y el abuso sexual.

Se denomina sinequia vulvar a la fusión de los labios menores, la que es adquirida y se explica por la combinación del hipoestrogenismo e irritación local.

Las sinequias vulvares completas deben siempre tratarse, por el riesgo de infección urinaria; en cambio, no hay consenso si las sinequias parciales deban o no ser tratadas. En las lactantes y niñas menores de 2 años, las sinequias son en general finas y ceden con masajes con vaselina aplicada con un cotonito sobre la línea de fusión, con una leve presión, en cada muda, revirtiendo en general al cabo de entre 1 y 3 meses. En el caso de presentar una sinequia más gruesa, fracaso de tratamiento con vaselina o una recidiva, se aplica una crema que contenga estriol al 0,1%, dos veces al día por 1 a 2 meses. En estos casos es importante educar a los padres sobre el riesgo de la aparición de un botón mamario (poco frecuente), tras lo que deben suspender el tratamiento. Finalmente se ha descrito el tratamiento con corticoides locales con resultados semejantes. Una vez resuelta la sinequia se debe mantener la lubricación con vaselina, una vez al día por lo menos hasta dejar los pañales.

El abuso sexual es un tema complejo y será abordado en otro capítulo. Sin embargo, lo fundamental es que el diagnóstico se base en la develación del niño, algunos trastornos de conducta sugerentes y rara vez en hallazgos físicos.

**Figura 50-2.** Tipos de himenes más frecuentes: A. semilunar; B. anular; C. redundante

## PUBERTAD Y ADOLESCENCIA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la adolescencia como el grupo de edad comprendido entre los 10 y 19 años; adolescentes menores son aquellos que están entre los 10 y 14 años de edad, y mayores los que tienen entre 15 y 19 años. La pubertad se refiere a todos los cambios fisiológicos y morfológicos que ocurren durante el crecimiento del niño hasta la etapa adulto, en la que se alcanza la maduración de los órganos de la reproducción y por tanto se adquiere la capacidad de reproducirse.

La consulta con la adolescente difiere de aquella con niñas prepúberes, dado su desarrollo cognitivo, su necesidad de autonomía y confidencialidad, sobre todo en la esfera sexual. Se recomienda iniciar la atención con el adulto responsable presente para conocer el motivo de consulta y recopilar antecedentes mórbidos y familiares relevantes. Es importante la edad de inicio puberal, la edad de la menarquia y las características de los ciclos menstruales. Se explica luego la necesidad de una entrevista con la adolescente a solas (en especial en adolescentes mayores) y su carácter confidencial.

Durante la entrevista con la adolescente se pregunta por su motivo de consulta y si presenta otras dudas. Se evalúa el bienestar general (conflictos en casa o colegio, síntomas depresivos), hábitos de alimentación, ejercicio, sueño, consumo de sustancias. Se conversa sobre sus relaciones de pareja y sexualidad, indagando de modo directo si ha iniciado su actividad sexual, qué método anticonceptivo ha usado, si ha sido víctima de abuso. Se hace una consejería sobre sexualidad, abordando tanto el punto de vista emocional como la prevención de embarazo no deseado y enfermedades de transmisión sexual. Se recomienda también educar sobre los ciclos menstruales normales y cómo llevar un registro en un calendario con ese fin (calendario menstrual [Figura 50-3]).

En adolescentes menores es importante explicar los cambios corporales normales que tienen y que pueden tener a futuro, y las características de la menarquia y los primeros ciclos.

El examen físico se realiza por lo habitual con presencia del adulto a menos que la adolescente solicite privacidad. Consta de un examen general donde se evalúa el peso, talla, desarrollo puberal, tiroides, piel (en especial, el acné, hirsutismo y acantosis) y mamas. El examen genital no debe realizarse de rigor, salvo que el motivo de consulta lo requiera: dudas sobre anatomía (hipertrofia de labios menores u otros), síntomas vulvares (prurito, cambio en el flujo vaginal, úlcera, entre otros), alteraciones de la pubertad (pubertad precoz o retraso puberal).

Finalmente, se hace el cierre con el adulto presente, resguardando los datos que la adolescente no deseé divulgar. Se debe explicar con claridad el diagnóstico y el plan a seguir.

Los motivos de consulta más frecuentes de la adolescente son las alteraciones del ciclo menstrual, la necesidad de anticoncepción, la dismenorrea (ver capítulo sobre la dismenorrea), el hiperandrogenismo (ver capítulo sobre el síndrome de ovario poliquístico) y las alteraciones de la pubertad (ver capítulo sobre la pubertad).

Se considera normal que la menarquia ocurra entre los 10 y los 16 años, siendo el promedio en Chile de 12 años y 3 meses. Por lo habitual transcurren alrededor de 2 a 3 años entre la telarquia y la menarquia. Se considera amenorrea primaria si la menarquia no ha ocurrido a la edad de 16 años o han pasado más de cuatro años desde la telarquia. Sin embargo, en general se inicia el estudio si no hay menarquia a los 15 años (ver capítulo de alteraciones del ciclo menstrual). Los ciclos normales en período postmenarquia tienen una duración que fluctúa entre los 21 y 45 días (el primer año), con menstruaciones que no superan los 7 días, con flujo normal (3 a 6 toallas diarias). Las alteraciones del ciclo fuera de estos rangos deben ser estudiadas y tratadas (ver capítulo sobre metrorragia disfuncional).

La llegada de la menarquia ocurre cuando el eje hipotálamo hipofisario está aún inmaduro, siendo los primeros ciclos en general anovulatorios. Al no haber ovulación, no hay secreción de progesterona que madure y estabilice el

**Figura 50-3. Calendario menstrual**

	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
1	◦			+								
2	+++◦			+								
3	++											
4	++							+++◦				
5	+							+++◦				
6	+							+++◦				
7								+++				
8								+++				
9								++				
10			++◦					++				
11			+++					++				
12			++					++				
13			+									
14			+									
15			++									
16			+									
17												
18					+++							
19					+++							
20					++							
21					+							
22					+		+					
23					+		+		++			
24							++		++			
25							++		++			
26									+++			
27									+			
28									+			
29			+++						+			
30			+++									
31			++									

**Cómo anotar:**

Regla abundante	+++
Regla normal	++ (3 a 6 toallitas al día)
Regla escasa	+
Dolor	◦

**Ejemplo:**

	Ene
1	◦
2	+++◦
3	++
4	++
5	+
6	

Regla del 2 al 5 de enero, abundante el primer día. Dolor 1 día antes del sangrado y el primer día de sangrado.

endometrio, engrosándose bajo el efecto del estrógeno y desprendiéndose las capas superficiales. La anovulación explica tanto la oligomenorrea, la polimenorrea, la metrorragia disfuncional y la amenorrea secundaria. Esta anovulación es por lo habitual funcional y evoluciona de modo espontáneo dentro de los primeros 2 a 3 años postmenarquia. Si la alteración del ciclo influye sobre la salud general o la calidad de vida de la

adolescente (anemia, ausentismo escolar, por ejemplo), se deben utilizar progestágenos cíclicos o anticonceptivos para obtener un ciclo normal (ver capítulo sobre metrorragia). En algunas ocasiones, en especial en caso de amenorrea, alteración del ciclo de reciente comienzo o alteración del ciclo que persiste después de 2 a 3 años postmenarquia se deben descartar las patologías subyacentes (Tabla 50-1).

**Tabla 50-1.** Causas frecuentes de alteraciones del ciclo en la adolescente

<b>Funcional o hipotalámica</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Por inmadurez del eje (primeros 2 a 3 años post menarquia, diagnóstico de exclusión)</li> <li>• Estrés</li> <li>• Alteraciones del ánimo (depresión, trastorno bipolar, etcétera)</li> <li>• Trastornos de la conducta alimentaria</li> <li>• Exceso de ejercicio</li> </ul>
<b>Patologías endocrinas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de ovarios poliquístico</li> <li>• Alteraciones tiroideas</li> <li>• Hiperplasia suprarrenal no clásica</li> <li>• Hiperprolactinemia</li> <li>• Insulinoresistencia</li> <li>• Diabetes mellitus mal controlada</li> <li>• Síndrome de Cushing</li> <li>• Insuficiencia ovárica prematura</li> <li>• Tumores ováricos o suprarrenales funcionantes</li> </ul>
<b>Patologías crónicas</b>
<p>Un gran número de patologías crónicas severas, en particular cuando están descompensadas, producen alteraciones del ciclo menstrual (patologías renales, cardíacas, hepáticas, respiratorias, cáncer, etcétera)</p>
<b>Medicamentos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticonceptivos (orales, inyectables, implantes)</li> <li>• Antipsicóticos (ej: risperidona)</li> <li>• Antiepilepticos (ej: carbamacepina, ácido valproico)</li> <li>• Quimioterapia</li> </ul>

**Lecturas recomendadas**

- Adams JA, Kaplan RA, Starling SP, Mehta NH, Finkel MA, Botash AS, Kellogg ND, Shapiro RA. Guidelines for medical care of children who may have been sexually abused. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2007; 20: 163-172.
- Ameh EA, Mshelbwala PM, Ameh N. Congenital vaginal obstruction in neonates and infants: recognition and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011 Apr; 24 (2): 74-78.
- Burrows R, Ceballos X, Burgueño M, Muzzo S. Tendencia del desarrollo puberal en escolares de la Región Metropolitana de Chile: menor edad de presentación, mayor duración y dimorfismo sexual en la estatura. *Rev Méd Chile.* 2010; 138: 61-67.
- Deligeorgiou E, Karountzos V, Creatsas G. Abnormal uterine bleeding and dysfunctional uterine bleeding in pediatric and adolescent gynecology. *Gynecol Endocrinol.* 2013 Jan; 29 (1): 74-78.
- Eroglu E et al. How should we treat prepubertal labial adhesions? Retrospective comparison of topical treatments: estrogen only, betamethasone only, and combination estrogen and betamethasone. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011 Dec; 24 (6): 389-399.
- Lara-Torre E. The physical exam in the pediatric and adolescent patient. En Sanfilippo JS, Lara-Torre E, Edmonds DK, Templeman C, eds. Clinical pediatric and adolescent gynecology., Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009..
- Menstruation in girls and adolescents: Using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics.* 2006; 118: 2245-2250.
- Posner JC, Spandorfer PR. Early detection of imperforate hymen prevents morbidity from delays in diagnosis. *Pediatrics.* 2005; 115: 1008.
- Romao RL, Salle JL, Wherrett DK. Update on the management of disorders of sex development. *Pediatr Clin North Am.* 2012 Aug; 59 (4): 853-869.
- Ugarte F, Sepúlveda C. Estudio del recién nacido con ambigüedad genital y gónadas palpables. *Rev Chil Pediatr.* [on line]. 2007, vol. 78, N° 6.

## Capítulo 51

# VULVOVAGINITIS EN PACIENTES PREPUBERALES

MARCELA MENÉNDEZ A., CAROLINA SCHULIN-ZEUTHEN P. Y CONSTANZA RALPH T.

La vulvovaginitis es el motivo de consulta ginecológica más frecuente en niñas prepúberes.

La presentación clínica, etiología y tratamiento son propias a la edad y difieren de las patologías vulvares de la mujer adulta.

**Definición.** Inflamación de la vulva o vagina en respuesta a una variedad de noxas. Se clasifica en vulvovaginitis inespecífica y vulvovaginitis específica (según agente causal).

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

La vulvovaginitis se presenta por lo habitual con una leucorrea de diferentes características (mucosa mucopurulenta, hemática), prurito, dolor vulvar, disuria o mal olor genital. Con menor frecuencia puede presentarse como una genitorragia escasa.

### Factores predisponentes

- **Factores anatómicos:** algunos se relacionan con la ausencia de estimulación estrogénica y desarrollo puberal.

La vulva y vagina se presentan poco protegidas por labios mayores con poco tejido adiposo, labios menores pequeños, piel vulvar delgada, ausencia de vello pélvico, vulva anatómicamente cercana a ano, epitelio hipoestrogénico y pH vaginal neutro (ausencia de lactobacilos).

- **Higiene y contactantes locales:** la mala técnica de higiene, en especial el arrastre de gérmenes perianales hacia la vulva, explica con frecuencia el mal olor y flujo vaginal. Los contactantes locales como jabón y detergentes pueden causar dermatitis e inflamación vulvar, en particular en niñas atópicas.
- **Otros factores:** enfermedades respiratorias o gastrointestinales, oxiuriasis, incontinencia urinaria, obesidad, diabetes mellitus, estados de inmunodeficiencia, uso de ropa sintética o apretada.

La vulvovaginitis inespecífica no es signo de abuso. Sin embargo, se debe sospechar abuso sexual en el caso de encontrar una vulvovaginitis específica por gérmenes de transmisión sexual.

### Historia clínica

- **Características de los síntomas y signos:** particularidades del flujo, presencia de dolor. Preguntar de manera dirigida por prurito, disuria, genitorragia e incontinencia de esfuerzo.
- **Historia cronológica:** por lo habitual existe una historia de larga data, con síntomas y signos intermitentes, sugerente de vulvovaginitis inespecífica. Con menor frecuencia se trata de un cuadro agudo, algunas veces muy sintomático: flujo abundante, dolor, gran

eritema, genitorragia, debiéndose descartar una etiología específica, que se detalla más adelante. Por último, la presencia de flujo persistente, con mala respuesta al tratamiento antibiótico orienta a la presencia de un cuerpo extraño.

- **Detección de factores predisponentes que se puedan corregir.**
- **Tratamientos previos.**
- **Antecedentes mórbidos relevantes:** atopias, inmunosupresión.

### Examen físico

- Explicar a padres y niña en qué consistirá el examen.
- Intentar lograr confianza de la niña (participación en examen).
- Examen general y segmentario, con énfasis en el desarrollo puberal (clasificar según etapas de Tanner).
- Inspección de zona vulvar, la uretra y zona perianal con luz adecuada.
- Técnica con piernas flectadas y abducidas con pies juntos (posición de rana). Tracción de labios mayores para observar contorno himeneal, y tercio distal de vagina; se puede solicitar toser para evidenciar la salida de secreción. La posición genupectoral puede permitir una mejor visión.

Si se evidencia flujo, tomar muestra para Gram y cultivo (ver técnica en vulvovaginitis específica).

## ETIOLOGÍAS Y TRATAMIENTOS ASOCIADOS

### Flujo vaginal fisiológico

Puede presentarse en el período de recién nacida como secreción blanquecina mucosa o hemática por paso de estrógenos maternos. Reaparece durante el desarrollo puberal, entre los 6 meses y el 1 año antes de la menarquía, es asintomática, sin mal olor ni signos inflamatorios, debiéndose recalcar su carácter fisiológico.

### Vulvovaginitis inespecífica

Es la causa más común, es responsable del 25-75% de los casos de vulvovaginitis en pacientes prepuberales. Se asocia a los factores predisponentes descritos con anterioridad. Si la historia clínica y el examen físico sugieren una vulvovaginitis inespecífica, se deben indicar medidas generales al inicio. Debe reservarse el estudio microbiológico para los casos en que no se obtengan buenos resultados. El flujo vaginal en la vulvovaginitis inespecífica muestra gérmenes propios de la flora normal (informado como flora normal o saprófita).

### Tratamiento

#### Recomendaciones generales:

- Evitar el uso de jabón o champú en la zona genital al ducharse y los baños de tina
- Evitar el empleo de detergentes para lavar la ropa íntima y preferir jabones neutros
- Usar ropa de algodón suelta
- Educar sobre la limpieza de los genitales al orinar y defecar
- Micción con rodillas y piernas separadas para evitar reflujo de orina a vagina
- Sugerencias generales en caso de constipación o incontinencia urinaria
- Utilización de pomadas en base a óxido de zinc
- Todos estos consejos permiten en la mayoría de los casos tratar esta patología en un tiempo estimado de 3 semanas. En caso de mala respuesta a estas medidas generales, se debe completar el estudio con un flujo vaginal.

Además de las medidas de higiene, en casos de prurito excesivo, puede usarse un corticoide tópico de baja potencia (hidrocortisona 1%) para romper el círculo vicioso de prurito-rascado-inflamación, por un período no superior a 7 días. En vulvovaginitis crónicas pueden emplearse estrógenos tópicos de baja potencia por 14 días (estriol 0,1%). Sin embargo, si persisten los síntomas deben descartarse otras causas como

patologías dermatológicas (líquen escleroso u otras dermatitis), cuerpo extraño, uréter ectópico, neoplasias, realizando eventualmente una vaginoscopia bajo anestesia.

### Vulvovaginitis específica

Es aquella en que se identifica un agente determinado, ya sea bacteria, hongo, parásito o virus.

Esta identificación puede hacerse en base a un flujo vaginal: examen directo, tinción de Gram y cultivo, u otros métodos diagnósticos específicos: PCR, amplificación de ácidos nucleicos, test de Graham.

**Técnica para toma del flujo vaginal.** Se recomiendan dos técnicas:

1. Toma de muestra con tórula húmeda (idejalmente usar tórula uretral), a través del orificio himeneal, emplear medio de transporte habitual para flujo vaginal o suero fisiológico.
2. Lavado por sonda de alimentación (N° 6-8), transhimeneal: se instila 2 a 5 cc de solución fisiológica que se recoge en un tubo estéril. Esta última técnica permite arrastrar ciertos cuerpos extraños (papel higiénico) y es mejor tolerada en niñas pequeñas.

### CARACTERÍSTICAS Y TRATAMIENTO DE LAS VULVOVAGINITIS SEGÚN PATÓGENO (Tabla 51-1)

#### Vulvovaginitis por patógenos respiratorios (60%)

Dada la semejanza del epitelio vaginal no estrogenizado con el epitelio faríngeo la autoinoculación de gérmenes respiratorios, en especial el *Streptococcus* betahemolítico grupo A, seguido por el *Haemophilus influenzae*, es frecuente. Se manifiesta por lo habitual como un cuadro agudo, muy sintomático, con eritema vulvar y flujo mucopurulento, generalmente precedido de una infección respiratoria. Un cuadro recurrente debe hacer pensar en una portación estreptocócica crónica a nivel faríngeo. Frente a una alta sospecha

de infección por estreptococo, tras la toma del flujo, se inicia el tratamiento con amoxicilina 50 mg/kg, cada 8 horas, que se prolonga a 10 días al confirmarse el diagnóstico. Si el cultivo es positivo a *Haemophilus* y no hay respuesta clínica, se cambia a amoxicilina-clavulánico.

#### Vulvovaginitis por patógenos gastrointestinales

Tanto la *Shigella* como la *Yersinia* pueden producir vulvovaginitis. Con frecuencia son de carácter hemorrágico y no siempre se acompañan de un cuadro digestivo. El tratamiento habitual ha sido con trimetroprim-sulfametoaxazol (trimetroprim 6 mg/kg) por 5 días, aunque dada la creciente resistencia, algunos autores recomiendan usar el ciprofloxacino 20-30 mg/kg/día en dos dosis diarias por 3 a 5 días.

#### Vulvovaginitis por *Staphylococcus aureus*

Puede ser parte de la flora normal, pero en pacientes sintomáticas es preferible tratar con cloxacilina (50 mg/kg/día) o cefadroxilo (30 mg/kg/día) por 7 días.

#### Vulvovaginitis por *enterobius vermicularis* (oxiuros)

También es una causa frecuente de vulvovaginitis, y hay que considerarlo en niñas cuyo principal síntoma es el prurito perineal de predominio nocturno. Si el test de Graham es positivo o la sospecha clínica es alta, se sugiere realizar un tratamiento con mebendazol 100 mg dosis única, repitiéndolo a las dos semanas (tratamiento familiar).

#### Vulvovaginitis por Cándida

Es rara en pacientes prepúberes dado el pH vaginal neutro. Por lo general se asocia a factores predisponentes, como dermatitis del pañal, uso previo de antibióticos, diabetes mellitus o inmunosupresión. El tratamiento es tópico con nistatina o imidazoles por 5 a 7 días, y de modo eventual oral con fluconazol en dosis única (3 mg/kg) en casos de inmunosupresión.

**Tabla 51-1.** Estudio y tratamiento de la vulvovaginitis según patógeno

Agente infeccioso	Estudio	Tratamiento
<b>Patógenos respiratorios</b>		
Estreptococo Grupo A	Cultivo flujo vaginal	Amoxicilina 50 mg/kg/día cada 8 hrs x 10 días e
<i>Haemophilus influenzae</i>	Cultivo flujo vaginal	Amoxi-Clavulánico x 7 días
<b>Patógenos intestinales</b>		
<i>Shigella</i> y <i>Yersinia</i>	Cultivo flujo vaginal	Ciprofloxacino 20-30 mg/kg/día cada 12 hrs x 3 a 5 días
<b>Patógenos oportunistas</b>		
<i>Staphylococo aureus</i>	Cultivo flujo vaginal	Cloxacilina 50 mg/kg cada 6 hrs o cefadroxilo 30 mg/kg cada 12 hrs x 7 en casos sintomáticos
<i>E. coli</i>	Cultivo flujo vaginal	Corregir medidas de higiene
Cándida	Cultivo vaginal	Tópico: nistatina, imidazol Oral: fluconazol 3 mg/kg dosis única
<b>Patógenos de transmisión sexual</b>		
<i>Neisseria gonorrea</i>	Thayer Martin NAATs	Ceftriaxona 125 mg im por una vez o doxiciclina 100 mg vo c/12 por 7 días <b>Siempre tratar Chlamydia</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Cultivo celular NAATs	Azitromicina 1 gr vo por una vez o eritromicina 50 mg/kg/día por 10 a 14 días en menores de 8 años o < 45 kg
Tricomoniasis	Examen directo flujo vaginal	Metronidazol 15 mg/kg por día dividido en tres dosis por 7 días
Herpes simple	Cultivo de lesión o PCR	Aciclovir 20 mg/kg/día en 4 dosis (máximo 800 mg/día) por 5 días
Condiloma	PCR HPV	Imiquimod o podofilino 20-30% o ácido tricloroacético (TCA) 80-90%

### Vulvovaginitis por patógenos de transmisión sexual

El hallazgo de una infección de transmisión sexual (ITS) tiene una importante implicancia médica y legal. Siempre que se encuentre una se deben buscar de forma dirigida otras infecciones de transmisión sexual.

Según las guías de abuso sexual infantil, son infecciones marcadoras de abuso:

- Gonorrrea (salvo en período neonatal)
- Infección por *Chlamydias* en niños mayores de 3 años
- Infección por Tricomonas en niños mayores de 1 año

- Sífilis, excluida la transmisión vertical
- VIH, excluidas otras formas de contagio

Infecciones que deben hacer sospechar un abuso (aunque no son específicas):

- Papiloma virus (condilomas) en mayores de 2 años
- Herpes genital

**Gonococo.** Se caracteriza por una secreción purulenta abundante, de inicio brusco, a veces acompañada de prurito y disuria. Frente a la sospecha de infección por gonococo se debe realizar un cultivo en medio específico (Thayer Martin) o un test de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) para gonococo y *Chlamydia* por la frecuente coinfección.

La presencia de gonorrea, a excepción durante el período de recién nacido que puede ser por transmisión vertical, se considera como presumiblemente adquirida por transmisión sexual y abuso. El tratamiento es con ceftriaxona 125 mg intramuscular, por una vez, y en la actualidad se recomienda siempre asociar 1 g de azitromicina oral por una vez (o eritromicina 50 mg/kg/día por 10 a 14 días en menores de 8 años o < 45 kg), dada la alta tasa de coinfección de gonococo con *Chlamydia*.

**Chlamydia.** Bacteria intracelular transmitida en forma vertical o por contacto sexual. La infección perinatal puede persistir hasta los 24 meses. Su diagnóstico, por la implicancia que tiene, debe realizarse por técnica de cultivo celular de modo ideal o NAAT, en caso de no disponer cultivo.

El tratamiento de elección es azitromicina 1 g oral, en monodosis en niños sobre 45 kg; eritromicina 50/mg/kg día por 10 a 14 días en niños menores de 8 años o bajo 45 kg.

**Tricomoniasis.** Es un patógeno poco frecuente en pacientes prepúberes, por lo que se debe sospechar abuso sexual ante su presencia, pero también es posible una transmisión no sexual. Produce leucorrea amarillenta, con gran compromiso

inflamatorio de la vulva. El tratamiento de elección es el metronidazol 15 mg/kg por día, dividido en tres dosis entre 7 y 10 días.

### Vulvovaginitis por cuerpo extraño

Frente a un flujo purulento, de mal olor, persistente, en ocasiones sanguinolento, que no cede con el tratamiento antibiótico, con cultivos inespecíficos, se debe siempre descartar un cuerpo extraño vaginal. El cuerpo extraño más común es la presencia de trozos de papel higiénico, aunque se han descrito una diversidad de objetos. Eventualmente el cuerpo extraño puede visualizarse en la inspección vulvar si está alojado en el tercio inferior de la vagina, pudiendo ser extraído con un lavado con sonda transhimeneal o con una tórula húmeda. Si no se visualiza el probable cuerpo extraño o no se logra extraer se prefiere realizar una vaginoscopía bajo anestesia con fines diagnósticos y terapéuticos.

### Lecturas recomendadas

Adams JA, Kaplan RA, Starling SP, Mehta NH, Finkel MA, Botash AS, Kellogg ND, Shapiro RA. Guidelines for medical care of children who may have been sexually abused. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2007 Jun; 20 (3): 163-172.

Berkoff MC, Zolotor AJ, Makoroff KL, Thackeray JD, Shapiro RA, Runyan DK. Has this prepubertal girl been sexually abused? JAMA. 2008 Dec 17; 300 (23): 2779-2792.

CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2010.

Dei M, Di Maggio F, Di Paolo G, Bruni V. Vulvovaginitis in childhood. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2010 Apr; 24 (2): 129-137.

Emans, Laufer, Goldstein. Pediatric and adolescent Gynecology. Chapter 4. Vulvovaginal Problems in the Prepubertal Child.

Jasper JM. Vulvovaginitis in the prepubertal child. Clin Pediatr Emerg Med. 2009; 10: 4.

Muñoz M, Romero P, Martínez A. Infecciones de transmisión sexual: experiencia en una unidad de ginecología pediátrica. Rev Chil Pediatr. Sep 2003; 74 (5).

## Capítulo 52

# SANGRADO GENITAL ANORMAL EN NIÑAS Y ADOLESCENTES

CAROLINA PASTENE S. Y CAROLINA MENDOZA F.

## INTRODUCCIÓN

El sangrado uterino anormal es una causa común de consulta al ginecólogo, alcanza hasta 12% de las derivaciones, genera gran alarma en los padres o cuidadores de las niñas, y afecta la calidad de vida de las adolescentes.

En la mayoría de los casos que se manifiestan en la infancia serán leves y autolimitados, aunque en otras oportunidades puede ser de gran magnitud o el reflejo de una patología más compleja. En la adolescencia son comunes los trastornos de la cantidad del sangrado durante los primeros dos años desde la menarquia, la mayoría de las veces secundarios a trastornos de la ciclicidad, o como primera manifestación de un trastorno de la coagulación.

Este capítulo revisa la presentación de estos sangrados, las etiologías más probables para cada grupo etario, cómo realizar la evaluación inicial y las alternativas terapéuticas para su manejo de un modo seguro y eficiente en los distintos escenarios tanto en la niña como en la adolescente.

## EN LA NIÑA

La genitorragia es un sangrado que se puede originar en la vulva, la vagina o en el útero. Puede deberse a múltiples etiologías: infecciones, traumatismos, tumores, enfermedades genitourinarias, alteraciones endocrinas y trastornos de la coagulación, entre otros. En edad prepuberal

siempre es considerado un signo anormal, por lo que debe ser estudiado.

La genitorragia se define como un sangrado genital que puede originarse en la vulva, vagina o en el útero. Es un signo alarmante para padres y personal de salud, pero la mayoría de las veces las causas que lo originan son benignas.

## Aproximación diagnóstica

**Historia clínica.** Es relevante conocer el inicio de los síntomas, episodios previos, síntomas asociados (dolor, síntomas gastrointestinales o urinarios, secreción vaginal, prurito vaginal o anal), historia de trauma, antecedentes médicos, uso de fármacos y datos que hagan sospechar un abuso sexual.

**Examen físico.** El examen físico general y específico permite evaluar la repercusión clínica del sangrado, lesiones en la piel, estadio puberal según Tanner, palpación abdominal en busca de tumores y examen genital para evaluar las características de los labios mayores y menores, himen, tercio distal de la vagina, orificio uretral, vestíbulo y clítoris.

## Etiología de la genitorragia

La mayoría de las causas de sangrado prepuberal son benignas (Tabla 52-1). El abuso sexual debe estar dentro de los diagnósticos diferenciales; sin embargo, por ser un tema en sí mismo será tratado en otro capítulo.

**Tabla 52-1.** Diagnóstico diferencial de la genitorragia en la niña

Causas	
Infecciosas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vulvovaginitis específicas: <i>S. pyogenes</i>, <i>Shigella</i></li> <li>Infecciones de transmisión sexual</li> <li>Parásitos</li> </ul>
Inespecíficas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Higiene deficiente, uso de jabón</li> </ul>
Cuerpo extraño	<ul style="list-style-type: none"> <li>Papel higiénico, juguetes, botones, etcétera</li> </ul>
Genitourinarias	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prolapso uretral, uterocele</li> <li>Infecciones</li> <li>Tumores</li> </ul>
Dermatológicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liquen escleroso, hemangiomas</li> </ul>
Alteraciones endocrinas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sangrado de la recién nacida</li> <li>Pubertad precoz central</li> <li>Pubertad precoz periférica</li> <li>Menarquía precoz</li> </ul>
Tumores	<ul style="list-style-type: none"> <li>Benignos (pólipos, condilomas, etcétera)</li> <li>Malignos (sarcoma botrioides)</li> </ul>
Trastornos de la coagulación	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad de Von Willebrand</li> </ul>
Trauma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Accidental</li> <li>No accidental (abuso sexual)</li> </ul>

**Vulvovaginitis (VV).** Corresponde a un proceso inflamatorio de la vulva y vagina, y por lo habitual ambas estructuras están comprometidas, pero pueden darse aisladamente y manifestarse como genitorragia. Es una de las causas más común de consulta en las unidades de ginecología infantil y en la práctica médica general.

En la niña prepupal existen condiciones anatómicas, fisiológicas e higiénicas que favorecen el desarrollo de la vulvovaginitis. En la etapa de lactante y preescolar hay una atrofia de la mucosa vaginal, con ausencia del bacilo de

Döderlein, con lo cual el pH vaginal es alcalino. Por otra parte, existe una mayor proximidad de la vagina al ano, así como la ausencia de tejido graso en los labios mayores y de vello pubiano protector; los labios menores son pequeños, el himen es delgado y amplio, y la piel es delicada y sensible. Asociado a esto, la presencia de obesidad o sobrepeso, como un aseo genital inadecuado o escaso, y el uso de ropa ajustada o de materiales sintéticos, favorecen la humedad de la zona genital. Por otro lado, el uso de jabones pueden provocar dermatitis, las enteroparasitosis y la disfunción miccional no neurogénica también contribuyen al desarrollo de la vulvovaginitis.

En la inspección genital se busca eritema y signos de grataje característicos de las vulvovaginitis inespecíficas, sinequias, secreción vaginal y estado de estrogenización genital. El objetivo es diferenciar entre las vulvovaginitis inespecíficas, las más frecuentes, y aquellas de origen infeccioso, que se caracterizan por un edema difuso y la descarga vaginal. Entre los agentes más frecuentes, están *Streptococcus* grupo A, *H. influenzae* y *E. vermicularis*, frente a gérmenes como *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* o *Trichomonas vaginalis*; ante la presencia de cualquiera de ellos, sospechar de un abuso sexual. Un cultivo de secreción vaginal ayuda a descartar las etiologías infecciosas.

Este tema será discutido en otro capítulo (sexualidad, trastornos sexuales y violencia sexual); sin embargo, en términos generales el manejo de las vulvovaginitis inespecíficas será con medidas generales de aseo genital, con agua tibia, evitar uso de jabones, buen secado, ropa interior de algodón y lavada con detergentes hipoalergénicos, lavado de manos y orinar con las piernas separadas. Si se identifica *Streptococcus pyogenes*, el tratamiento es con amoxicilina 50 mg/kg/día, vía oral, en 3 dosis diarias por 10 días; en infección por *Haemophilus influenzae*, usar amoxicilina-ácido clavulánico; y en caso de *Enterobius vermicularis*, utilizar mebendazol 100 mg, vía oral, por 1 vez y repetir en 2 semanas.

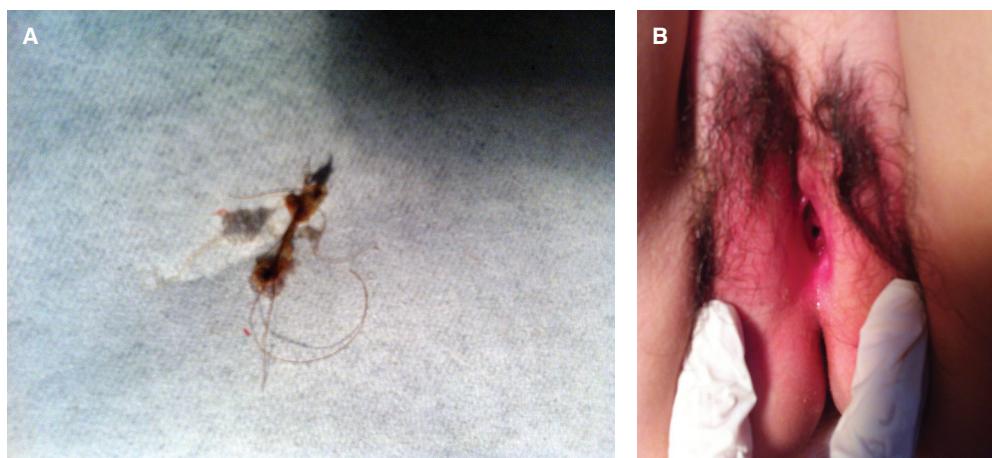
**Cuerpos extraños vaginales (CEV).** Originan el 10% de las consultas por genitorragia prepupal. Puede manifestarse como sangrado genital persistente, recurrente, descarga vaginal de mal olor, dolor abdominal, prurito y disuria. Los restos de papel higiénico son la causa más frecuente (80% de los casos), pero se han descrito múltiples objetos como partes de juguetes, monedas, piedras, lápices, etcétera. Un estudio pequeño confirmó abuso sexual en 9 de 12 niñas evaluadas por cuerpos extraños vaginales. Por lo tanto, según el contexto, se debe considerar el abuso como causa de ellos. Muchas veces se puede observar el cuerpo extraño vaginal en el examen físico y en menor medida la ecotomografía pélvica puede ser útil.

El manejo consiste en la extracción del cuerpo extraño vaginal, lo que puede realizarse en la consulta si la paciente coopera (Figura 52-1). Se introduce una tórrula de algodón humedecida, sin tocar el himen, o también se puede utilizar una sonda de alimentación delgada, para realizar una irrigación con suero fisiológico de la vagina y remover así el cuerpo extraño. Si esto no resulta o la niña está atemorizada, es mejor la realización de una vaginoscopía bajo anestesia para su

extracción. Luego de retirarlo, la remisión de los síntomas es completa. En casos donde los cuerpos extraños vaginales no han sido extraídos, las complicaciones van desde infecciones urinarias a repetición hasta perforaciones y formación de fistulas.

**Prolapso uretral (PU).** Corresponde a una eversión de la mucosa de la uretra a través del meato uretral, lo que resulta en una congestión vascular y edema del tejido prolapsado. Es una causa poco frecuente de genitorragia. En Estados Unidos se describe que es más común que afecte a niñas de raza afroamericana y ocurre alrededor de los 5 años. La fisiopatología no está clara, pero se cree que ocurre como resultado de una mala adherencia entre las capas del músculo liso de la mucosa uretral, en asociación a episodios recurrentes de aumento de la presión intraabdominal, y en algunos casos se ha asociado a un trauma durante el retiro de la sonda Foley con su balón inflado. Existen casos leves donde el prolapso es mínimo y no hay inflamación, pero en casos severos se puede presentar con inflamación hemorrágica y necrosis. Por lo general es asintomático y su hallazgo se hace en el

**Figura 52-1.** Vello púbico extraído del interior de la vagina de una niña de 10 años con pubarquia que consultó por genitorragia intermitente de mal olor



examen físico. En los casos más complicados se manifiesta en términos clínicos como *spotting* y dolor. Rara vez existen alteraciones en la micción o hematuria.

Al examen físico se evidencia una masa con forma de *doughnut* anterior al introito vaginal, con un orificio central que corresponde al orificio uretral. Los prolapsos grandes pueden cubrir de manera parcial el introito y causar una retención urinaria. Si se observa la eliminación de orina a través de la uretra o por cateterización, esto confirma el diagnóstico. Entre los diagnósticos diferenciales, están: ureterocele, pólipos, tumores malignos vaginales o uretrales (rabdomiosarcomas). Ante la presencia de signos de un trauma genital, hay que descartar el abuso sexual.

El manejo en casos leves puede realizarse con baños de asiento, más estrógenos tópicos, 2-3 veces al día durante 2 semanas. El uso de antibióticos tópicos está recomendado en casos de sospecha de infección local secundaria. Se resuelve entre 1 y 4 semanas, aunque algunos casos requieren reparación quirúrgica por el urólogo infantil, donde se realiza la remoción del tejido necrótico prolapsado y anastomosis de la mucosa uretral residual.

**Trauma genital (TG).** Es relativamente frecuente en niñas, y su mayor incidencia ocurre entre los 4 y los 12 años. El trauma contuso es mucho más habitual que el trauma penetrante, pero este último puede estar asociado a lesiones urológicas, abdominales o rectales. Puede clasificarse en accidentales y no accidentales. En el primer grupo se encuentran: caídas a horcajadas, las más comunes y ocurren en actividades al aire libre, caídas en bicicleta, caídas de árbol, deportes acuáticos, escaleras y en el borde de la tina de baño, accidentes automovilísticos, fracturas pélvicas y quemaduras. En el grupo no accidental, tenemos: parto (adolescentes), abuso sexual y mutilaciones genitales (en países africanos, sudeste asiático y Medio Oriente).

El examen físico puede ser normal o presentar lesiones como eritema, equimosis (por lo general

en trauma contuso), abrasiones, hematomas, laceraciones de himen o vaginales (en casos de abuso con penetración, las lesiones del himen se ubican entre las 4 y 8 del reloj, pero un himen normal no descarta el abuso sexual). En las caídas a horcajadas las lesiones más frecuentes corresponden a laceraciones o abrasiones de labios menores o mayores y luego hematomas vulvares. Los estudios sugieren que el trauma contuso simple por lo habitual no se asocia a lesiones del himen ni de la mucosa vaginal; sin embargo, estas lesiones deben hacer sospechar un trauma penetrante y abuso sexual.

Para el diagnóstico es fundamental una historia detallada del paciente o testigos que ayuden a determinar si el trauma fue accidental o no, definir el mecanismo de la lesión, la congruencia de la historia con los hallazgos del examen físico y buscar la presencia de lesiones extragenitales.

El manejo depende del tipo de lesión. Las laceraciones superficiales se pueden observar y no necesitan sutura, aunque se debe mantener una buena higiene y un adecuado manejo del dolor; las laceraciones menores se pueden afrontar con anestesia local. Las lesiones complejas que comprometen los tejidos profundos o de haber la sospecha de una lesión uretral requieren su resolución de un ginecólogo y urólogo.

**Tumores.** Ocasionan 20% de genitorragias prepupalera. El 50% de las lesiones tumorales son malignas. La mayoría son visibles a la inspección y se detectan mediante una vaginoscopia.

El papiloma mülleriano es un tumor benigno poco frecuente, deriva de estructuras remanentes del desarrollo embrionario, se localiza en la pared posterior de la vagina y en el cérvix. Se presenta con genitorragia intermitente no cíclica antes de los 5 años. Se maneja con extirpación local completa de la lesión, y no es raro que recidiven desde el primario, pero el pronóstico es muy bueno en ambos casos.

Entre los tumores malignos, el más común es el rabdomiosarcoma embrionario (sarcoma botrioides). Este involucra a la vagina y al útero, se

presenta a los 2 años y el 90% ocurre antes de los 5 años, y un porcentaje menor se presenta en la adolescencia. Tiene un curso agresivo y un tercio de las pacientes tienen metástasis al momento del diagnóstico. Se presenta con sangrado genital, dolor o aumento del volumen abdominal, o como una lesión que puede protruir por el introito tipo racimo de uva. El manejo es multimodal, con quimioterapia, radioterapia y cirugía.

Otros tumores son: los tumores del seno endodérmico y los adenocarcinomas de células claras. Los tumores del seno endodérmico son tumores malignos derivados del saco vitelino, el 8% ocurre en la vagina en niñas menores de 3 años, tienen niveles elevados de alfafetoproteína y el tratamiento es multimodal. Los adenocarcinomas de células claras son tumores raros de la vagina o cérvix. La localización más frecuente es en el tercio proximal de la vagina en su pared anterior. El síntoma cardinal es el sangrado genital anormal, aunque al momento del diagnóstico hasta 20% de las pacientes son asintomáticas. La edad promedio de presentación es alrededor de los 18 años. El factor pronóstico más importante es el estadio tumoral, por lo que un diagnóstico precoz influye de manera notoria en la supervivencia de las pacientes.

**Lesiones vasculares.** Los hemangiomas son los tumores vasculares más habituales en pediatría, un 2% se ubica en los genitales externos y están presentes desde el nacimiento. Son tres veces más comunes en las niñas que en los niños. La complicación más frecuente es la ulceración (13%). Los hemangiomas localizados en la zona genital se han asociado a anomalías del desarrollo como síndrome SACRAL y síndrome PELVIS. Se debe sospechar genitorragia por hemangioma genital en presencia de otros hemangiomas.

La mayoría regresan de modo espontáneo y no requieren tratamiento, excepto cuando existen sangrados frecuentes. En esos casos el manejo puede ser con corticoides/betabloqueantes tópicos o sistémicos, e incluso la terapia con láser y escisión quirúrgica.

## Causas endocrinológicas

**Genitorragia del recién nacido.** Ocurre entre el tercer y quinto día de vida como resultado de la caída brusca de los niveles circulantes de los esteroides maternos y placentarios. Existe un sangrado evidente en el 3-5% de los recién nacidos (Figura 52-2), pero la incidencia del sangrado oculto puede ser entre 25% y 60%. Por lo general es escaso y autolimitado, así que no requiere intervención.

**Figura 52-2.** Muestra de sangrado genital de una recién nacida de 6 días de vida, mientras se le realiza aseo para cambio de pañal



**Pubertad precoz.** Este tema también será revisado en profundidad en otro capítulo. La pubertad precoz, a grandes rasgos, se define como el desarrollo de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas. Se clasifica en pubertad precoz central, cuando existe la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, y en el 90% de los casos es idiopática, o pubertad precoz periférica, cuando no existe activación del eje y puede ser producida por hiperplasia suprarrenal congénita,

quistes ováricos, síndrome de McCune-Albright, síndrome Van Wyk-Grumbach (hipotiroidismo primario) y disruptores endocrinos (fitoestrógenos, estrógenos tópicos, pesticidas y ftalatos o ésteres de ácido ftálico).

El síndrome de McCune-Albright es provocado por una mutación activante de la subunidad alfa de la proteína G. La triada clásica es: pubertad precoz periférica, manchas café con leche y displasia fibrosa ósea. La pubertad precoz es la endocrinopatía más frecuente, aunque no existe una progresión puberal normal y puede haber episodios intermitentes y repetitivos de sangrado vaginal sin un desarrollo mamario importante. Estos episodios cíclicos son fruto de la alteración de la subunidad alfa de la proteína G, la que resulta en una activación del ovario, formando quistes productores de estrógenos. De esta forma, la resolución espontánea de estos quistes produce una caída de los estrógenos, seguida de episodios de sangrado vaginal.

Al examen físico se debe buscar otros signos de pubertad como telarquia, estrogenización de genitales y aumento de la velocidad del crecimiento.

El diagnóstico se confirma con test GnRH en los casos de pubertad precoz central y con medición de 17 hidroxiprogesterona, TSH/T4L, estradiol, DHEA-S, marcadores tumorales y ecografía de abdomen-pelvis en los casos de pubertad precoz periférica. El tratamiento es específico según la etiología.

**Menarquia prematura aislada.** Se manifiesta por la presencia de sangrados vaginales periódicos en niñas de entre 1 y 9 años, sin otros signos de desarrollo sexual secundario. La etiología es desconocida y algunos autores cuestionan la existencia de esta entidad. Su diagnóstico se hace por exclusión, al descartar las patologías que cursan con sangrado periódico (síndrome de McCune-Albright, tumores vaginales, CEV o disruptores ambientales). Los reportes describen sangrados breves y autolimitados, y en el seguimiento presentan menarquia y menstruaciones normales.

## Conclusiones

La genitorragia prepupal es un signo alarmante y la mayoría de ellas es causada por condiciones benignas, pero es un signo anormal, por lo que debe ser estudiado. El cuerpo extraño es la segunda causa más frecuente, después de las vulvovaginitis inespecíficas. Una historia y examen físico detallado permiten aproximarse al diagnóstico, aunque en algunos casos se requieren otros procedimientos a cargo de un profesional entrenado.

## EN LA ADOLESCENTE

En el grupo de las adolescentes nos encontramos con una mujer que ha completado el desarrollo puberal, es decir, el eje hipotálamo-hipofis-gónada está activo, la ovulación cíclica se instala y aparece la menstruación como reflejo de este proceso. En este grupo de pacientes los problemas relacionados con la menstruación son una causa habitual de consulta, ya sea por irregularidad o dolor durante el ciclo, por ser impredecible o muy abundantes.

En esta sección trataremos los trastornos de la cantidad del sangrado.

### Características del ciclo menstrual normal

La menarquia está presente en 10% de las adolescentes a los 11 años. El 90% menstrua a los 13,75 años y el 98% lo habrá hecho a los 15 años. Un estudio chileno del 2007, evaluó a 1.302 escolares, demostrando que la edad promedio de la menarquia es a los 12,7 años. Las niñas que presentaron la menarquia antes de los 11,5 años presentaban mayor prevalencia de sobrepeso u obesidad.

En cuanto a la duración de los ciclos, estos van entre los 21 y 45 días los primeros 5 años postmenarquia y luego entre 21 y 35 días. La duración habitual del sangrado menstrual es de 3 a 7 días. Cuantificar el volumen menstruado no es fácil, aunque se considera normal una pérdida de 30-80 ml, lo que equivale a usar 3-6 toallas diarias o 10-15 toallas por ciclo.

**Terminología.** El año 2011, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) propuso una nueva clasificación para estandarizar la terminología que describe los trastornos del sangrado genital y lo denominó como **sangrado uterino anormal** (SUA) para mujeres en edad fértil. Este sistema se basa en el patrón de sangrado y en la etiología de este. Se llama sangrado uterino anormal a aquel que proviene del cuerpo uterino, que es anormal en regularidad, volumen, frecuencia o duración, y ocurre en ausencia de un embarazo. El sangrado uterino anormal agudo es aquel episodio que en opinión del clínico requiere una intervención inmediata para prevenir una pérdida de sangre mayor. Este puede ocurrir como un evento aislado o en el contexto de un sangrado uterino anormal crónico, es decir, aquel sangrado uterino que es anormal en cantidad, regularidad o duración por un período de 6 meses.

El concepto menorragia se describe ahora como **sangrado uterino abundante** (*heavy menstrual bleeding*), lo que corresponde a la pérdida de más de 80 ml de sangre por ciclo, y es en la clínica se utiliza la percepción de abundante de la paciente respecto a su sangrado.

El término metrorragia se cambió por **sangrado intermenstrual**. El término metrorragia disfuncional era el sangrado en el cual no se encontraban causas sistémicas o estructurales que lo explicaran, pero hoy no forma parte de la nueva nomenclatura, por lo que se recomienda descontinuar su uso.

La clasificación por etiología introducida por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia se realiza utilizando el acrónimo en inglés PALM-COEIN (pólipo, adenomiosis, leiomioma, malignidad e hiperplasia/coagulopatía, disfunción ovulatoria, endometrial no proliferativa, iatrogénico y no clasificable): el primer grupo corresponde a un origen estructural y el segundo, a causas no orgánicas.

En el grupo de adolescentes las etiologías más prevalentes son las disfunciones ovulatorias (SUA-O). Típicamente corresponden a

endocrinopatías, como el síndrome de ovario poliquístico (SOP), y también es común que se manifiesten trastornos de la coagulación, como la enfermedad de Von Willebrand (SUA-C); sin embargo, esta clasificación, como se mencionó en un principio, no incluye los sangrados relacionados con los embarazos o las infecciones de transmisión sexual (ITS), que deben ser evaluados en el grupo de las adolescentes.

### Aproximación diagnóstica

Para evaluar una adolescente con sangrado uterino anormal, se sugiere realizar una anamnesis, examen físico, exámenes de laboratorio y ultrasonido, considerando la magnitud del sangrado y la edad de la paciente.

**Historia clínica.** La historia de la menstruación nos ayudará a orientarnos en los posibles diagnósticos diferenciales. Se deben obtener datos respecto a la edad de la menarquía, duración (más de 7 días se considera excesivo) y frecuencia de los ciclos, fecha de última menstruación, la cantidad de sangre perdida, tratando de cuantificarla mediante el número de toallas o tampones utilizados a diario, los que pueden estar registrados en un pictograma, tabla donde se consigna el número de toallas o tampones empleados a diario, a los cuales se les asigna un puntaje. La suma total normal es hasta 100 (Figura 52-3) y la presencia o no de coágulos y el tamaño de estos (de 2,5 cm es muy sugerente de trastorno de la coagulación) y si se acompaña de dismenorrea.

Una historia de sangrado abundante desde la menarquía, con ciclos regulares, hace sugerente un trastorno de la coagulación, el que puede estar presente hasta en 20% de las mujeres que presentan un sangrado uterino anormal. Por otro lado, los ciclos irregulares, sin sintomatología premenstrual, sugieren ciclos anovulatorios secundarios a una endocrinopatía, ya sea un hiperandrogenismo, alteraciones tiroideas o hiperprolactinemia. Los sangrados intermenstruales pueden ser secundarios a una cervicitis. En un contexto de confidencialidad, deberá indagarse por la historia

**Figura 52-3.** Pictograma, cartilla para cuantificar el sangrado genital

Fecha									
	Día del ciclo Nº toallas	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1								
5	5								
20	20								
	Tampon								
1	1								
5	5								
10	10								
	Puntaje del día								
	Puntaje Total								

Si el puntaje total del ciclo es mayor a 100 puntos, es sugerente de un sangrado mayor a 80ml/ciclo

de la actividad sexual consensuada o abusiva y el uso de anticoncepción hormonal. Asimismo se debe preguntar por el uso de fármacos que puedan favorecer un sangrado uterino anormal, tales como heparina, warfarina, AINE, anticonceptivos hormonales, ginkgo biloba o ginseng.

**Examen físico.** Lo primero será evaluar el impacto del sangrado uterino anormal en la hemodinamia de la paciente. Se sugiere controlar los signos vitales, pesquisar taquicardia e hipotensión ortostática, el color de las mucosas y el llene ungueal. Se deben buscar signos que apoyen alguna etiología subyacente, como por ejemplo la presencia de acné e hirsutismo que se relacionen con los ciclos anovulatorios, la presencia de petequias o equimosis sugerentes de coagulopatías. En el examen mamario se constatará si hay o no galactorrea, y a su vez se examinará el volumen y consistencia de la tiroides. Al examinar el abdomen, se debe buscar la presencia del fondo uterino, en caso de sospechar un embarazo. En las adolescentes sexualmente activas, se complementará el examen genital externo, con especuloscopía y tacto vaginal bimanual.

**Estudio de laboratorio e imágenes.** Se recomienda solicitar un hemograma, que nos indique el grado de anemia, la presencia de trombocitopenia y el recuento de reticulocitos (Tabla 52-2). También se solicitará la clasificación y grupo sanguíneo, en caso de requerir una transfusión, y orientar la sospecha diagnóstica, ya que son más frecuentes los trastornos de la coagulación en mujeres que tienen los grupos A o B versus las de grupo O. Se recomienda realizar siempre un test de embarazo en el estudio de un sangrado uterino anormal, a pesar de no haber un relato de actividad sexual, ya que muchas veces las pacientes no se sentirán seguras de verbalizar datos respecto a su vida sexual. Otros exámenes son las pruebas tiroideas, TSH y T4L. En mujeres con historia de menstruaciones irregulares o amenorrea, se debe solicitar además prolactina y testosterona total, junto a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

Las adolescentes con historia sugerente de presentar un trastorno de la coagulación, como aquellas con hemoglobina menor de 10 mg/dl, con historia de quistes hemorrágicos o con antecedentes de hospitalización por sangrado uterino anormal o de transfusión, se debe complementar el estudio con pruebas de coagulación: tiempo de

**Tabla 52-2.** Exámenes de laboratorio en sangrado uterino anormal

Evaluación de laboratorio	Exámenes específicos
Estudio inicial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perfil hematológico o hemograma</li> <li>• Clasificación y grupo sanguíneo</li> <li>• Prueba de embarazo</li> </ul>
Evaluación trastorno de coagulación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TTPA</li> <li>• TP</li> <li>• Fibrinógeno</li> </ul>
Estudio enfermedad de Von Willebrand	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antígeno Von Willebrand</li> <li>• Actividad del cofactor de ristocetina</li> <li>• Factor VIII</li> </ul>
Otros estudios	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TSH, T4I</li> <li>• Ferritina</li> <li>• P. hepáticas, función renal</li> <li>• Detección de <i>Chlamydia trachomatis</i></li> </ul>

protrombina (TP e INR), tiempo de tromboplastina activado (TTPA) y fibrinógeno, estudio de enfermedad de Von Willebrand (incluye: antígeno del factor de Von Willebrand, cofactor de ristocetina y el factor VIII) y derivar a hematología para un estudio de trastornos plaquetarios. En sangrados intermenstruales, se sugiere realizar estudios de infecciones de transmisión sexual, para *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*, y siempre Papanicolaou en mayores de 21 años con inicio de la actividad sexual.

El ultrasonido ginecológico pelviano o transvaginal permite evaluar la anatomía del aparato genital que podría sugerir alguna causa estructural del sangrado uterino anormal, pero la decisión de realizarla queda a juicio del clínico, considerando el costo-beneficio para la paciente.

### Etiología del sangrado uterino anormal

**Disfunción ovulatoria.** La causa más común del sangrado uterino anormal en la adolescente son los ciclos anovulatorios que alcanzan hasta 50% en los primeros dos años postmenarquia. Esto es secundario a la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, porque durante estos ciclos anovulatorios el ovario produce

niveles continuos de estrógeno y al no haber ovulación, no hay presencia de cuerpo lúteo que secrete progesterona, por lo que la acción del estrógeno queda sin oposición, manteniendo el endometrio en fase proliferativa. Esto causa un engrosamiento endometrial, el cual sangra en forma irregular debido a su inestabilidad, genera un desprendimiento incompleto y desordenado del endometrio, lo que se refleja en sangrados impredecibles y de larga duración en cuantía variable. El sangrado uterino anormal por anovulación es un diagnóstico de exclusión y primero se deberán descartar otras patologías.

#### Trastornos no proliferativos del endometrio.

Una vez establecido los ciclos ovulatorios regulares en la adolescente, son otros los mecanismos involucrados en los sangrados uterinos anormales. Se ha demostrado una síntesis anormal de prostaglandinas, con menor síntesis de prostaglandina F2α y endotelina 1 que en mujeres controles. Además, hay una sobre expresión de receptores en el endometrio a los agentes vasodilatadores, como un aumento de la actividad fibrinolítica y mayor trabajo del activador del plasminógeno local, favoreciendo un sangrado prolongado.

**Trastornos de la coagulación.** La enfermedad de Von Willebrand es la causa más común del sangrado uterino anormal desde la menarquia, con una prevalencia que va entre el 3% y 36% en adolescentes. Se deberá sospechar si hay sangrados de más de 7 días de duración, que requiera cambio de toalla o tampón cada hora, presencia de coágulos mayores a 2,5 cm o sangrado que manche la ropa o la cama. Se debe indagar por la historia de las hemorragias en procedimientos dentales, equimosis sin una causa aparente, epistaxis, gingivorragia e historia familiar de sangrados. Cuando se diagnostica la enfermedad de Von Willebrand en la adolescencia, por lo general corresponde al tipo 1, caracterizado por el déficit parcial del factor de VW, que es la variante más frecuente y leve.

Otros trastornos de la coagulación a considerar son: la disfunción plaquetaria que puede estar presente entre el 3% y 44% de las adolescentes con sangrado uterino anormal, luego siguen las deficiencias de algún factor de la coagulación específico y menos habitual el púrpura trombocitopénico idiopático, hepatitis, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico y leucemia.

**Iatrogénicas.** Será importante constatar el uso de algunos fármacos que afecten el ciclo menstrual en distintos niveles, tales como el empleo de anticonceptivos hormonales, anticoagulantes, inhibidores plaquetarios, espironolactona y antipsicóticos.

Dentro de las causas no especificadas, hay que incluir las patologías del tracto reproductor, tipo de malformaciones arteriovenosas, hemangiomas o laceraciones vaginales, causas relacionadas con el embarazo, tales como una gestación inicial, un aborto incompleto o un embarazo tubario y estrés.

## Tratamiento del sangrado uterino anormal

El manejo del sangrado uterino anormal es importante no solo por la pérdida hemática, sino también porque se ha demostrado que estas jóvenes

sufren efectos negativos en su calidad de vida.

El enfoque terapéutico se basa en dos pilares: la severidad de la anemia y en la etiología de esta. Los objetivos del tratamiento son estabilizar el compromiso hemodinámico en caso de estar presente, detener el sangrado, prevenir o revertir la anemia, reestablecer los ciclos menstruales y mejorar la calidad de vida.

Sí una paciente se presenta inestable en términos hemodinámicos, o con una hemoglobina menor de 10 mg/dl, se deberá instalar una o dos vías venosas para iniciar de manera rápida la recuperación del volumen plasmático, con cristaloides o coloides, dependiendo de la gravedad de la pérdida hemática, indicar una transfusión de glóbulos rojos o factores de coagulación en el caso que corresponda, y una vez estabilizada la paciente se debe continuar con el manejo según su etiología.

Para detener el sangrado uterino anormal, el tratamiento con estrógenos es de primera línea, para lograr estabilizar el endometrio, por lo común se utilizan anticonceptivos orales combinados monofásicos, que contienen 30 µg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel. Los regímenes más utilizados son iniciar un comprimido cada 6-8 horas por 3 días, luego cada 12 horas por 3-14 días y continuar con 1 comprimido diario por 6 meses, o se pueden emplear ciclos extendidos de 84 días de comprimidos activos y 7 de placebo asociado a suplementación con fierro hasta lograr revertir la anemia.

En el caso de las mujeres que tengan contraindicado el uso de los estrógenos según los criterios de elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se podrá utilizar ácido tranexámico, un antifibrinolítico, que ha demostrado buena respuesta en mujeres con sangrado uterino anormal crónico, disminuyendo el sangrado entre 30% y 55%, aunque aún no está aprobado su uso por la FDA para menores de 18 años. Otra alternativa son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tales como el ácido mefenámico, 500 mg cada 8 horas, vía oral; o naproxeno, 550 mg cada 12 horas; o ibuprofeno, 600 mg cada 12 horas, vía

oral, según una revisión del 2013 de Cochrane.

Los métodos de progestágenos solos son otra alternativa, tales como el dispositivo intrauterino medicado con levonorgestrel (Mirena), que es capaz de reducir en más de 80% el volumen menstrual, con un aumento significativo de la hemoglobina y los niveles de ferritina en un período de 6 meses. Otra alternativa es la administración del acetato de medroxiprogesterona de depósito de 150 mg im, a la que se le puede suplementar AMP 20 mg cada 8 horas, vía oral por 3 días.

El tratamiento quirúrgico se reserva para aquellas pacientes con sangrado severo, que persiste con sangrado uterino anormal a pesar de estar en el segundo día del tratamiento hormonal o que tengan alguna contraindicación para recibirla; se recomienda realizar un legrado uterino en la adolescente.

Se deberá derivar al hematólogo aquellos casos en que la anemia no revierta a pesar del manejo del sangrado uterino anormal convencional y la terapia con fierro, así como cuando hay sospecha de un trastorno de la coagulación o existen antecedentes familiares de coagulopatías hereditarias. La desmopresina puede ser utilizada en sangrado uterino anormal agudo, en pacientes con diagnóstico conocido de enfermedad de Von Willebrand con buena respuesta a este compuesto. En otros casos se requerirá reemplazar el factor deficitario en específico.

Si la paciente tiene una hemoglobina entre 10 y 11 g/dl, y se encuentra hemodinámicamente estable, se recomienda el uso de anticonceptivos orales combinados en esquemas de un comprimido cada 12 horas hasta que se detenga el sangrado y después seguir con un comprimido diario hasta completar 21 días, y luego mantener por 3 meses, hasta recuperarse de la anemia.

Aquellas pacientes que presenten valores de hemoglobina > 12 g/dl, se podrán estudiar con un calendario menstrual y se indicará la administración de medroxiprogesterona acetato (MPA) 10 mg por día, vía oral, o acetato de nomegestrol 5 mg día, vía oral, por 10-14 días al mes, con el objetivo de generar un endometrio secretor para

lograr una menstruación ordenada por deprivación hormonal, o se utilizarán anticonceptivos orales, como los ya mencionados.

## Conclusiones

El sangrado uterino anormal en la adolescente debe ser evaluado con una buena historia clínica y un examen físico cuidadoso que permita orientarnos respecto a la magnitud de la hemorragia, y nos oriente en el diagnóstico diferencial. Se debe complementar el estudio con un hemograma y prueba de embarazo. El tratamiento de elección en este grupo es el uso de anticonceptivos orales, asociado al suplemento de fierro, en caso de existir una anemia.

## Lecturas recomendadas

- ACOG. ACOG Committee Opinion N° 349, November 2006: Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstet Gynecol.* 2006; 108 (5): 1323-1328.
- ACOG. ACOG committee opinion N° 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2013; 121 (4): 891-896.
- Bennett AR, Gray SH. What to do when she's bleeding through: the recognition, evaluation, and management of abnormal uterine bleeding in adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2014; 26: 413-419.
- Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics.* 2006; 118 (5): 2245-2250.
- Guthrie B. Vaginal bleeding in the prepubescent child. *Clin Ped Emerg Med.* 2009; 10: 14-19.
- Herman-Giddens ME. Vaginal foreign bodies and child sexual abuse. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994; 148: 195-200.
- Handel L, Scott S, Giller R et al. New perspectives on therapy for vaginal endodermal sinus tumors. *J Urol.* 2002; 168: 687-690.
- Hernández MI, Unanue N, Gaete X, Cassorla F, Codner E. Edad de la menarquía y su relación con el nivel socioeconómico e índice de masa corporal. *Rev Méd Chile.* 2007; 135: 1429-1436.

- Itai Shavit, Ido Solt. Urethral prolapse misdiagnosed as vaginal bleeding in a premenarchal girl. *Eur J Pediatr.* 2008; 167: 597-598.
- Jackson MG, Simms-Cendan J, Sims SM, McLean FW, Roscoe J, Ross H, Davis JD. Vaginal bleeding due to an infantile hemangioma in a 3-year-old girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009; 22: e53-e55.
- Kondamudi NP, Gupta A, Watkins A, Bertolotti A. Prepubertal girl with vaginal bleeding. *The Journal of Emergency Medicine.* 2014; 46 (6): 769-771.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969; 44: 291-303.
- Metella Dei, Floriana Di Maggio, Gilda Di Paolo, Vincenzina Bruni. Vulvovaginitis in childhood. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2010; 24: 129-137.
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, Disorders, FWGoM. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 113 (1): 3-13.
- Murram D, Dewhurst J, Grant DB. Premature menarche: a follow-up study. *Arch Dis Child.* 1983; 58: 142-143.
- Nayak S, Feldman Witchel S, Sanfilippo J. Vaginal foreign body: a delayed diagnosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014; 27 (6): e127-e129.
- Quint EH, Perlman SE. Premenarche vaginal bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2001; 14: 135-136.
- Seravalli V, Linari S, Peruzzi E, Dei M, Paladino E et al. Prevalence of hemostatic disorders in adolescents with abnormal uterine bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013; 26 (5): 285-289.
- Pinto SM, Garden AS. Prepubertal menarche: a defined clinical entity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2006; 195: 327-329.
- Stricker T, Navratil F, Sennhauser FH. Vaginal foreign bodies. *J. Paediatr Child Health.* 2004; 40: 205-207.
- Nebesio TD, Eugster EA. Current concepts in normal and abnormal puberty. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2007; 37: 50-72.
- Vogel A, Alesbury J, Burrows P et al. Vascular anomalies of the female external genitalia. *J Pediatr Surg.* 2006; 41: 993-999.
- Yalamanchili V, Entezami P, Langeburg S, Stockmann P. Consider benign Müllerian papilloma: a rare cause of vaginal bleeding in children. *Pediatr Surg Int.* 2014; 30 (12): 1285-1287.
- Zacharin M. The spectrum of McCune Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007; 4: 412-418.

## Capítulo 53

# ALGIA PÉLVICA EN ADOLESCENTES: ENFRENTAMIENTO DIAGNÓSTICO Y MANEJO

CONSTANZA RALPH T. Y ORIANA CARRASCO S.

El dolor pélvico en pacientes jóvenes puede provenir de distintos órganos: sistema urinario, intestinal, musculoesquelético y ginecológico, principalmente. Se puede clasificar en crónica o aguda según el tiempo de evolución y a su vez en cíclica y no cíclica, si existe o no relación con el ritmo menstrual. Por lo tanto, hay una amplia gama de diagnósticos diferenciales (Tabla 53-1) y por lo mismo encontrar la etiología del dolor puede demorar mucho tiempo en algunos casos.

Luego de haber descartado una emergencia es preciso poder caracterizar el dolor, evaluar el tiempo de evolución, si cede o no con analgésicos y si tiene relación con el período menstrual.

En este capítulo no consideraremos los diagnósticos diferenciales del área urológica, gastrointestinal ni musculoesquelética.

En cuanto al tiempo de evolución del dolor, lo más conocido es la clasificación entre un dolor pélvico agudo versus un dolor pélvico crónico.

## ALGIA PÉLVICA AGUDA

Corresponde a un dolor intenso de inicio súbito y de corta duración.

El primer objetivo en la evaluación de pacientes jóvenes que consultan por un dolor de estas características es identificar si se trata de un dolor que pone en riesgo vital a la paciente o que requiere una intervención quirúrgica de urgencia.

En relación a la historia del dolor, es importante siempre el antecedente de si la paciente ha iniciado o no la actividad sexual. Con esta, la lista de diagnósticos diferenciales aumenta en relación a las pacientes que aún no la inician. En ese contexto es obligatorio solicitar un test de embarazo y descartar un embarazo ectópico, síntomas de aborto, desprendimiento de placenta o rotura uterina.

De las causas de algia pélvica aguda de origen ginecológico que se deben descartar de todas maneras, están: **infecciones, quistes ováricos, torsión anexial y embarazo ectópico.**

Las obstrucciones del tracto genital también se pueden asociar con algia pélvica aguda, sobre todo con el inicio de la menarquía. En estos casos suelen asociarse con hematometra o hematocolpos. Sin embargo, igual suelen asociarse con los dolores pélvicos cílicos y crónicos. Esta patología será discutida en el Capítulo 21: Dolor pélvico crónico de origen ginecológico y vulvodinia.

**Infecciones.** En este contexto es primordial el antecedente del inicio o no de la actividad sexual, por su relación con los procesos inflamatorios pelvianos (PIP). Estos son de gran importancia en el diagnóstico diferencial de algia pélvica aguda en pacientes adolescentes con actividad sexual. En Estados Unidos se han identificado como una de las causas principales de hospitalización en pacientes en edad reproductiva.

**Tabla 53-1.** Diagnósticos diferenciales de dolor pélvico

No ginecológico	Ginecológico
<b>Gastrointestinal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apendicitis</li> <li>• Gastroenteritis</li> <li>• Síndrome intestino irritable</li> <li>• Obstrucción intestinal</li> <li>• Constipación</li> </ul>	<b>Agudo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relacionado a embarazo           <ul style="list-style-type: none"> <li>– Embarazo ectópico</li> <li>– Síntomas de aborto</li> </ul> </li> <li>• Ovario</li> <li>• Trompa de Falopio</li> <li>• Infección</li> <li>• Vulvovaginitis</li> </ul>
<b>Genitourinario</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pielonefritis/Absceso</li> <li>• Cistitis intersticial</li> <li>• Cálculo renal</li> <li>• Obstrucción ureteral</li> </ul>	<b>Cíclico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelschmerz</li> <li>• Dismenorrea</li> <li>• Endometriosis</li> <li>• Leiomiomatosis</li> <li>• Obstrucción de anomalía mülleriana</li> </ul>
<b>Músculo esquelético</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalías congénitas</li> <li>• Inflamación articular</li> <li>• Trauma</li> <li>• Tumores</li> </ul>	<b>Dispareunia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaginismo</li> <li>• Infección vaginal</li> </ul>
<b>Psicológico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia de abuso sexual</li> <li>• Historia de trauma</li> <li>• Psicosomático</li> </ul>	<b>Crónico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endometriosis</li> <li>• Adherencias pélvicas</li> <li>• Proceso inflamatorio pélvano</li> <li>• Síndrome premenstrual</li> <li>• Obstrucción de anomalía mülleriana</li> </ul>
<b>Sistémico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus eritematoso sistémico</li> <li>• Neurofibromatosis</li> <li>• Linfoma</li> </ul>	
<b>Neurológico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrapamiento neural</li> </ul>	

La etiología más común es la presencia de una infección por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. Ambas tienen alta prevalencia en mujeres adolescentes que han iniciado la actividad sexual. Los procesos inflamatorios pélvianos corresponden a las infecciones del tracto genital superior e incluyen endometritis, salpingitis, absceso tubo ovárico y pelvi peritonitis. Algunos de sus síntomas o signos iniciales asociados, además del dolor pélvico, son la presencia de flujo genital

patológico, dismenorrea, dolor a la movilización cervical y en algunos casos incluso fiebre.

**Quistes ováricos.** Su presencia puede asociarse a algia pélvica aguda, principalmente en pacientes postmenárquicas. Las alternativas etiológicas en este contexto serían:

- **Ovulación dolorosa/Mittelschmerz.** Este dolor agudo se presenta en relación al momento de la ovulación. La paciente

suele referir dolor en uno de los cuadrantes inferiores del abdomen. El dolor puede durar desde minutos hasta 6 a 8 horas. De modo infrecuente, el dolor puede persistir por 2 o 3 días.

En general, la causa del dolor es desconocida, pero existe casi siempre una asociación directa con la irritación peritoneal generada por la presencia de líquido libre luego de la ruptura folicular.

Por lo habitual, es difícil hacer el diagnóstico en pacientes con ciclos irregulares y corresponde a un diagnóstico de descarte. Siempre es importante tener en mente otras posibilidades diagnósticas según el lugar donde se ubique el dolor, examen físico e imágenes: apendicitis, torsión ovárica, rotura de un quiste ovárico, embarazo ectópico, entre otras.

El manejo es primero educar a la paciente y a la familia sobre el origen del dolor para bajar la ansiedad sobre la gravedad del caso. Luego para el manejo del dolor, se recomienda de primera línea el uso de antiinflamatorios vía oral y en casos de que se presente en forma recurrente se puede indicar anovulatorios para evitar el crecimiento folicular y la eventual rotura de este.

- **Cuerpo lúteo hemorrágico.** Corresponde a la presencia de un cuerpo lúteo, después de que se ha producido la ovulación, que quedó sangrando y liberando líquido hemático a la cavidad peritoneal. El dolor por lo común tiene relación con la actividad física o la actividad sexual. El dolor se genera por la presencia de sangre en el ovario que distiende la corteza ovárica o por la presencia de sangre en el fondo del saco de Douglas. Esta patología se presenta con mayor frecuencia en pacientes con trastornos de la coagulación como enfermedad de Von Willebrand o en usuarias de anticoagulantes. El manejo puede ser ambulatorio u hospitalización con antiinflamatorio para el control del dolor. Se

recomienda pedir hematocrito de control, y a las 12 horas postingreso, para evaluar la cuantía y persistencia del sangrado. La necesidad del manejo quirúrgico se debe plantear ante la duda diagnóstica o una baja considerable del hematocrito. Esto último dado que existen casos en que se benefician con la coagulación del sitio del sangrado para frenar el cuadro.

**Torsión anexial.** Este tema se describe con más detalle en otro capítulo.

Para estos casos, la historia clínica es lo más categórico. La torsión anexial se caracteriza por la presencia del inicio súbito del dolor tipo cólico, que aparece y desaparece, que se puede o no acompañar de náuseas o vómitos. La torsión puede ser en relación al ovario o a la trompa de Falopio. En general, está asociado a la presencia de un tumor ovárico o de la trompa. Sin embargo, existen casos reportados de torsión ovárica sin presencia de un tumor anexial. La ecografía es de gran utilidad para su diagnóstico, principalmente por la medición del volumen ovárico y la evaluación del Doppler para evaluar el flujo sanguíneo. En casos con torsión ovárica confirmada por cirugía, se ha visto una descripción ecográfica previa a la cirugía de un volumen ovárico 12 veces mayor que el contralateral normal.

La torsión ovárica es más común en el lado derecho y por lo tanto su diagnóstico diferencial más frecuente es la presencia de apendicitis.

El manejo es quirúrgico con la detorsión ovárica. Frente a la presencia de un tumor anexial asociado se puede plantear una quistectomía inmediata o una cirugía de *second look* en forma diferida, dependiendo del estado del ovario, con el fin de preservar la mayor cantidad de tejido ovárico posible. En algunos casos se puede incluso plantear la ooforopexia del anexo contralateral, para evitar un evento similar del otro anexo.

**Embarazo ectópico.** Normalmente este se descubre en el contexto de pacientes que consultan por algia pélvica aguda, atraso menstrual y

actividad sexual. Siempre es perentorio solicitar un test de embarazo, si este es positivo, y se asocia una ecografía con líquido libre y la presencia de un tumor anexial, la primera posibilidad diagnóstica a descartar debe ser siempre un embarazo ectópico. Su diagnóstico y manejo se describe en el Capítulo 19: Embarazo ectópico.

### Manejo de algia pélvica aguda

(Figura 53-1)

Lo primero siempre es descartar el embarazo. En términos generales, en el contexto de la presencia de quistes ováricos rotos o no, torsión anexial, embarazo ectópico complicado, la historia suele ser un dolor pélvico severo de inicio súbito y de intensidad máxima. Las náuseas y vómitos tienden a estar presentes en el contexto de una torsión anexial.

Para definir que el dolor sea de origen ginecológico, es importante haber descartado otras causas de origen gastrointestinal, urológicas y musculoesqueléticas. Se requiere de una historia completa en relación a las características del dolor: localización, lugar de origen, intensidad, irradiación, si se alivia o exacerba con los movimientos, el reposo, el ejercicio. Si tiene relación con molestias urinarias, gastrointestinales, etcétera. Si tiene antecedentes de cirugías previas, si ha presentado antes historia de algia pélvica y si ha sido de características similares.

El examen físico también debe ser acucioso. Evaluar los signos vitales y si está hemodinámicamente estable. Se debe poner especial atención a la palpación abdominal, a la resistencia de la pared abdominal, evaluar la presencia de algún tumor pélvico, la sensibilidad a la palpación, y descartar la presencia de irritación peritoneal. Para la evaluación del examen abdominal, se sugiere mantener distraída a la paciente durante la evaluación para caracterizar mejor el dolor.

Dependiendo de la edad de la paciente y del inicio o no de la actividad sexual, se debe realizar un tacto bimanual o rectal. Esto permite evaluar el tamaño uterino, la presencia de lesiones anexiales

y reconocer la sensibilidad a la movilización cervical, considerando como diagnóstico diferencial la presencia de un proceso inflamatorio pelviano.

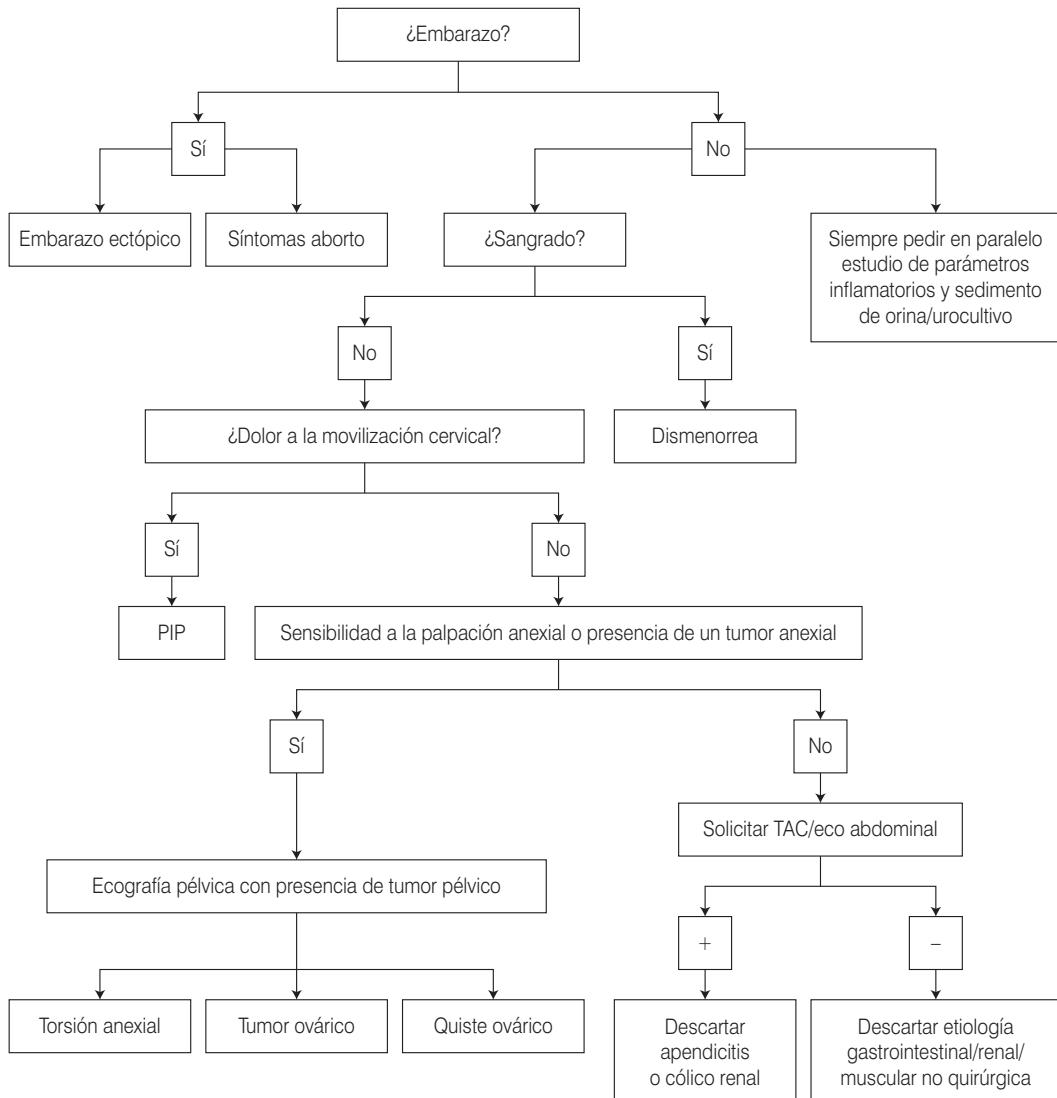
Además, se debe realizar una especuloscopía en pacientes que han iniciado la actividad sexual para descartar la presencia de flujo, sangrado, entre otras señales.

Algunos de los hallazgos importantes del examen pélvico son:

- Himen imperforado
- Trauma vulvar, anal o vaginal
- Descarga vaginal
- Sangrado vaginal
- Sensibilidad a la movilización cervical
- Sensibilidad a la palpación uterina
- Sensibilidad a la palpación anexial
- Palpación de tumor anexial

De los exámenes que se deben solicitar, no hay que olvidar el test de embarazo. Es preciso considerar que un test de embarazo positivo no descarta la presencia de un cuadro de dolor abdominal de origen no ginecológico. Asimismo se debe considerar dentro de los exámenes el control de parámetros inflamatorios (leucocitos, PCR), evaluar los hematocritos ante la sospecha de un cuerpo lúteo hemorrágico, sedimento de orina y urocultivo y estudio de flujo vaginal, considerando la toma de PCR para *Chlamydia* y *Gonococcus*. Hay que tener presente en caso de torsión anexial que se pueden elevar los leucocitos como signo de isquemia.

Es preciso realizar en forma complementaria una ecografía pélvica. Esta se puede realizar vía transvaginal o abdominal, dependiendo de si la paciente inició actividad sexual o no. El objetivo es descartar la presencia de tumores anexiales, evaluar la presencia de líquido libre, características uterinas, etcéteras. Recordar que en las pacientes postmenárgicas la presencia de lesiones quísticas simples de 1 a 2 cm es normal y corresponden a los folículos ováricos. Una ecografía no permite descartar la presencia de un proceso inflamatorio pelviano.

**Figura 53-1.** Diagrama de flujo del manejo del algia pélvica aguda

Cuando la ecografía no es satisfactoria, es de gran utilidad pedir un estudio con otro tipo de imágenes con escáner o resonancia magnética para descartar otros diagnósticos diferenciales.

En relación a la presencia de líquido libre en la ecografía, este podría estar en el contexto del cuerpo lúteo hemorrágico, rotura de un quiste,

durante la ovulación o ante la presencia de un embarazo ectópico complicado/roto. El líquido libre puede ser seroso o sanguíneo, pero esto es difícil de precisar con la ecografía. Antes se recomendaba realizar una culdocentesis, que correspondía a la aspiración del líquido en el fondo de saco de Douglas vía vaginal. La presencia

de líquido sanguinolento en la aspiración debía diferenciarse con la posibilidad de haber fallado en el sitio de punción. Para esto se recomendaba esperar un tiempo para ver si coagulaba la muestra. En caso de no coagular la muestra, era considerada representativa de la cavidad peritoneal; de lo contrario, podría ser que se puncionó directamente un vaso.

Como ya se mencionó con anterioridad la necesidad de una laparoscopía diagnóstica no es de rutina. En general, la recomendación es cuando existe duda diagnóstica luego de un estudio no invasivo y dentro de los diagnósticos diferenciales no se pueden descartar aquellos que pongan en riesgo la vida de la paciente. Además, es preciso reconocer que la laparoscopía aparte de rol diagnóstico, tiene un rol terapéutico. Sin embargo, no debe ser considerado de primera línea para el manejo de pacientes con algia pélvica aguda, ya que las pacientes adolescentes que consulten por dolor con examen físico normal, exámenes e imágenes normales, suelen responder bien a la analgesia sin necesidad de una intervención quirúrgica.

## ALGIA PÉLVICA CRÓNICA

Corresponde al dolor pélvico de más de 3-6 meses de evolución y de etiología desconocida.

El dolor pélvico crónico es frecuente en pacientes adolescentes. En general, es un desafío poder precisar su etiología. Se asocia por lo común con la alteración de la calidad de vida de las pacientes, ausentismo escolar, trastorno del ánimo, baja funcionalidad, entre otros. Es importante que el especialista tenga una noción amplia de los posibles diagnósticos diferenciales, incluyendo los de origen ginecológico, los de resolución quirúrgica y los psicosomáticos.

La educación sobre las posibles causas y el manejo del dolor tanto a los padres como a los adolescentes es importante, principalmente en lugares donde no existe espacio para conversar sobre el inicio de la actividad sexual precoz.

El examen físico debe ser similar al descrito para algia pélvica aguda. Se debe caracterizar el tipo de dolor, identificar su ubicación, considerar exacerbantes y atenuantes, y al final emplear la escala de dolor que le pone un valor que va del 1 al 10 (siendo este último el mayor dolor presentado) para evaluar la gravedad del cuadro. Considerar como diagnóstico diferencial que la etiología del dolor no sea de origen ginecológico, sino que también pudiera ser de origen gastrointestinal, urológico y musculoesquelético, entre otros.

En pacientes adolescentes lo más habitual es encontrar algia pélvica en relación al período menstrual: dismenorrea. En este contexto es importante poder diferenciar la dismenorrea primaria (sin patología previa asociada) de la secundaria (asociada a una patología pélvica). Trataremos de enfocar este capítulo en este tema principalmente, dado su importancia en este grupo etario. Otras causas de algia pélvica crónica serán descritas en el capítulo de algia pélvica crónica y endometriosis, en específico.

### Dismenorrea primaria

Dolor en relación a la menstruación, de inicio cercano a la menarquia. Se presenta los primeros 2-3 días de menstruación. Es similar con cada período menstrual. Sin otros síntomas asociados.

Entre el 50% y 90% de las pacientes adolescentes refieren tener períodos menstruales dolorosos los primeros años postmenarquia. La prevalencia de esta disminuye con el paso de los años.

Por lo habitual, no existen factores de riesgo asociados. Cuando uno trata de agrupar los factores involucrados se tienden a asociar a los factores ambientales, demográficos, pacientes menores de 30 años, índice de masa corporal por debajo de 20, tabaquismo, menarquia antes de los 12 años, ciclos menstruales prolongados y aumento del flujo menstrual. De los factores protectores descritos, se puede señalar el embarazo precoz y multiparidad. Se cree que podría existir una predisposición familiar a este tipo de algia pélvica crónica.

**Patogénesis.** Existe una liberación de prostaglandinas (E2 y F2 alfa) del tejido endometrial los primeros días del ciclo menstrual que desencadenarían contracciones a nivel uterino. Estas contracciones no serían rítmicas ni coordinadas y ocurrirían a alta frecuencia. El aumento de la presión generada por la contracción podría ser incluso mayor que la presión arterial, desencadenando isquemia uterina y acumulación de metabolitos anaeróbicos. Como respuesta a este incremento de la presión e isquemia, se estimularían las fibras neuronales tipo C y por ende la paciente experimentaría el dolor pélvico.

**Presentación clínica.** Comienza durante la adolescencia, cuando los ciclos empiezan a ser ovulatorios. Existen distintos momentos de madurez del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, dependiente de cada paciente. El 30% aproximado de las pacientes alcanza ciclos regulares a los 2 años postmenarquia, aunque la gran mayoría, cercano al 80%, lo alcanza a los 5 años postmenarquia.

El dolor comienza 1-2 días previo a la aparición del flujo menstrual o justo con su caída. Y desaparece 12-72 horas posterior a su inicio, en forma gradual. Se caracteriza por ser recurrente, tipo cólico, estando presente en la mayoría de los ciclos menstruales. Suele localizarse supra púbico e infra umbilical. En algunos casos, las pacientes incluso pueden experimentar dolor de espalda asociado. Dolor con otras características u otra ubicación suele corresponder a una patología secundaria y requiere un mayor estudio.

La severidad del dolor tiende a ir de leve a severo. Siendo leve un dolor que no afecta las actividades diarias y no requiere uso de analgésicos; y severo es un dolor que afecta la calidad de vida de la paciente, que requiere de analgesia, pero con escasos resultados. Además del dolor, la paciente puede referir otros síntomas asociados, tales como náusea, fatiga, diarrea, cefalea y compromiso del estado general durante su período menstrual.

Al examen físico los hallazgos son nulos. Los exámenes de laboratorio e imágenes son normales.

La historia natural de la enfermedad es que mejore con el paso de los años y en lo principal posterior al parto.

**Diagnóstico.** El diagnóstico es clínico, y hay pacientes con historia de dolor característica sin evidencia de enfermedad secundaria asociada ni otra patología que pudiera explicar el dolor.

En la evaluación diagnóstica es importante excluir otros diagnósticos como procesos inflamatorios pélvicos que por la presencia de adherencias pélvicas podría asociarse a algia pélvica crónica. Asimismo es importante evaluar la severidad del cuadro y ver cuánto afecta la calidad de vida de la paciente, si debe faltar al colegio, factores atenuantes y desencadenantes asociados.

Otro factor importante a evaluar es la respuesta al dolor con el uso de antiinflamatorios o terapia hormonal. En general, una buena respuesta a esta terapia se correlaciona con el diagnóstico de dismenorrea primaria. En caso contrario, es importante descartar una causa secundaria.

Hallazgos sugerentes de patología secundaria:

- Inicio del dolor en pacientes mayores de 25 años
- Trastorno del flujo rojo asociado: menorrhagia, oligomenorrea, sangrado intermenstrual
- Dolor pélvico lateralizado a derecha o izquierda (no en línea media)
- Presencia de dispareunia o disquexia
- Progresión de los síntomas de leves a severos con mala respuesta a terapia de primera línea

### Dismenorrea secundaria

Es el dolor en relación a la menstruación, que aparece junto con la menarquía o de forma tardía. Se prolonga previo o posterior al período menstrual. Es de localización variable y empeora con el tiempo. Puede acompañarse de síntomas extraginecológicos.

- Endometriosis (ver Capítulo 54: Endometriosis en adolescentes: aproximación diagnóstica y manejo)

- Malformaciones genitales (ver Capítulo 12: Embriología y anatomía del aparato genital femenino)

## Manejo de algia pélvica crónica

(Figura 53-2)

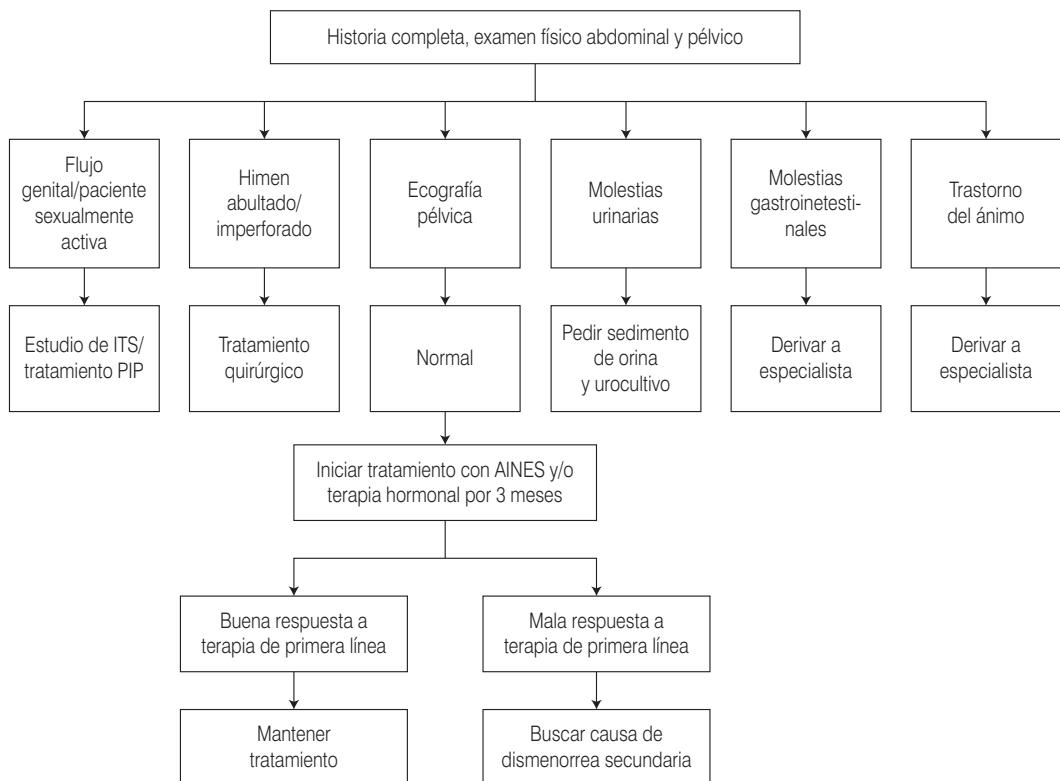
El manejo dependerá de si es primaria o secundaria y de si existe o no sospecha de alguna patología ginecológica que pudiera explicar el dolor.

Para la dismenorrea primaria, el manejo de primera línea es con antiinflamatorios no esteroidiales (AINE) o terapia hormonal anticonceptiva, dependiendo de las necesidades de la paciente. El empleo de la terapia hormonal puede ser complementario a la utilización de AINE. Existen distintos esquemas de uso y al

final es la paciente quien debe elegir el que le acomode más. En caso de no responder a la terapia de primera línea luego de 3-6 meses, se recomienda sospechar una patología secundaria y eventualmente realizar una laparoscopía.

**Medidas generales.** Existen dos medidas generales con evidencia probada para aliviar las molestias asociadas al dolor pélvico durante el período menstrual: el calor local y el ejercicio. En relación a lo primero, hay estudios randomizados que comprueban el alivio del dolor con el empleo de calor local. Esto sería tan efectivo como el uso de AINE como el ibuprofeno. En cuanto al ejercicio, existen estudios observacionales y una revisión sistemática que demostraría que el ejercicio disminuye el dolor y mejoraría la

Figura 53-2. Diagrama de flujo del manejo de algia pélvica crónica



sintomatología de las pacientes que sufren de este problema.

Hay investigaciones en relación al tipo de alimentación y la ingesta de suplementos vitamínicos por las pacientes, pero la evidencia actual es escasa y su recomendación debe ser evaluada caso a caso.

**Terapia farmacológica.** La mejor evidencia disponible para el alivio del dolor en pacientes con dismenorrea primaria confirma el uso de la terapia farmacológica. Los estudios que comparan el empleo de AINE con placebo han demostrado que pese a que el primer mes la respuesta es similar para ambos grupos, ya al cuarto mes la diferencia es significativa en la reducción del dolor para el grupo usuario de AINE.

**Uso de antiinflamatorios no esteroidales.** La evidencia apoya su utilización, aunque existe discusión sobre qué tipo de antiinflamatorio usar. Algunos estudios apoyan el uso de AINE del tipo fenamatos como el ácido mefenámico por sobre los derivados del ácido fenilpropioníco como el ibuprofeno o el naproxeno sódico. Esto principalmente porque además de inhibir la síntesis de prostaglandinas, los derivados de la familia de los fenamatos igual bloquearían la acción de las prostaglandinas.

La recomendación sería comenzar con ibuprofeno de 400 mg, cada 8 horas, apenas comiencen los síntomas y mantener por 3-5 días, dependiendo de la duración de las molestias. De no tener buena respuesta, se puede iniciar terapia con ácido mefenámico de 500 mg, cada 8 horas, y mantener por el mismo período. Lo más importante es educar a las pacientes que el inicio del tratamiento debe ser cuando comiencen los síntomas y no cuando experimenten el máximo dolor.

Otra alternativa en relación al uso de antiinflamatorios sería utilizar inhibidores de la COX-2, los cuales han sido probados para el manejo de dismenorrea primaria moderada o severa. El

problema es que son de mayor costo, pero son de gran utilidad en pacientes que requieren mayor protección gástrica o tienen antecedente de problemas gastrointestinales por empleo de AINE.

#### **Uso de terapia hormonal:**

Combinada. Se sugiere el uso de estrógenos más progestinas como primera línea de tratamiento en las pacientes que además desean su uso como terapia anticonceptiva. Su formulación puede ser vía oral en comprimidos, transdérmico en parche o efecto local como en el caso del anillo vaginal. La respuesta que logra el empleo de terapia hormonal combinada es de inhibir la ovulación y adelgazar la capa del endometrio. La atrofia endometrial se relaciona con la menor liberación de ácido araquidónico, sustrato importante para la síntesis de las prostaglandinas. La consecuencia de esto es disminuir el flujo menstrual y los dolores cólicos durante el período menstrual, y por ende aliviar el síntoma principal que sería la dismenorrea.

En cuanto a su modalidad de uso, se ha visto que el empleo continuo, sin descanso, se asocia de modo significativo a una mejor respuesta que su utilización convencional con descanso.

Las distintas formulaciones y su acción están descritas en el Capítulo 6: Métodos de planificación familiar.

Progestágenos solos. Otras alternativas son el uso exclusivo de progestágenos, ya sea como inyectable, dispositivo intrauterino o como implantes. Su acción sería adelgazar de manera considerable el tejido endometrial, llevándolo a la atrofia y con esto disminuir el flujo menstrual. Tiene la ventaja de poder usarse libremente en pacientes con contraindicación al uso de estrógenos. Lamentablemente presenta mayor tasa de efectos adversos, trastorno del flujo rojo: spotting o sangrado intermenstrual. Existen más estudios en relación al empleo de terapia combinada, aunque su uso estaría igual aprobado para el manejo de la dismenorrea.

Medicina complementaria/alternativa:

1. **Acupuntura:** existen distintos estudios publicados que muestran la reducción de la dismenorrea con el uso de esta terapia alternativa. Sin embargo, la calidad de los estudios y el diseño de estos es discutible. Se requiere de otro tipo de investigaciones para demostrar su eficacia antes de ser recomendados.
2. **Estimulación transcutánea al nervio tibial (TENS):** se recomienda a pacientes con dismenorrea primaria refractaria a tratamiento luego de 6 meses. Su eficacia estaría dada por dos efectos: aumenta el umbral del dolor y estimula la liberación de las endorfinas de los nervios periféricos y de la médula espinal.
3. **Neurectomía presacra:** no existe evidencia suficiente para justificar esta alternativa terapéutica para el manejo de la dismenorrea primaria.

El manejo en el caso de la algia pélvica crónica secundaria a otra patología está descrita en el Capítulo 21: Dolor pélvico crónico de origen ginecológico y vulvodinia.

### Lecturas recomendadas

Akin MD, Weingand KW, Hengehold DA et al. Continuous low-level topical heat in the treatment of dysmenorrhea. *Obstet Gynecol.* 2001; 97: 343.

- Brown J, Brown S. Exercise for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010.
- Emans, Laufer, Goldstein's. *Pediatric and adolescent gynecology.* 6th ed.
- Hewitt GD, Brown RT. Acute and chronic pelvic pain in female adolescents. *Med Clin North Am.* 2000; 84: 1009.
- Hicks CW, Rome ES. Chronic pelvic pain in the adolescent. *Endocr Dev.* 2012; 22: 230-250.
- Kruszka PS, Kruszka SJ. Evaluation of acute pelvic pain in women. *Am Fam Physician.* 2010; 82: 141.
- Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derk RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010.
- Powell J. The approach to chronic pelvic pain in the adolescent. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014 Sep; 41 (3): 343-355.
- Proctor ML, Smith CA, Farquhar CM, Stones RW. Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002.
- Proctor ML, Latthe PM, Farquhar CM et al. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005.
- Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009.
- Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A, Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. *Contraception.* 2010; 81: 185.

## Capítulo 54

# ENDOMETRIOSIS EN ADOLESCENTES: APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA Y MANEJO

CONSTANZA RALPH T. Y ORIANA CARRASCO S.

La endometriosis es una enfermedad benigna crónica de la mujer, dependiente de los estrógenos. Se caracteriza por la presencia de tejido endometrial (glandular y estromal) fuera de la cavidad uterina. En general, afecta al 10% de mujeres en edad reproductiva y se asocia con problemas de infertilidad, algia pélvica, dismenorrea o dispareunia. Su prevalencia en las adolescentes ha sido difícil de determinar. Se estima que 6% de las adolescentes comunes y entre 25% y 38% de las adolescentes con algia pélvica crónica presentan endometriosis. Los rangos varían según la población estudiada. Goldstein et al. reportaron una incidencia de 47% en adolescentes que se sometían a una laparoscopía por algia pélvica crónica, mientras que Laufer et al. describen hasta 67% de casos en pacientes adolescentes que fueron a laparoscopía por mala respuesta a la primera línea de tratamiento médico.

En términos históricos ha sido considerada una enfermedad de la edad reproductiva que aparece muchos años después de la menarquia, aunque algunas investigaciones recientes han descrito casos incluso previo a la menarquia y pocos meses postmenarquia. Su diagnóstico se realiza mediante laparoscopía, porque permite el estudio histológico del tejido.

Existen distintas teorías del origen de la enfermedad:

1. La más conocida es la teoría de Sampson, donde se postula que por un mecanismo retrógrado durante el período menstrual,

la cavidad peritoneal estaría invadida por el tejido endometrial transportado por las trompas. Algunas anomalías obstructivas del tracto genital que producen flujo retrógrado se han visto asociadas a la endometriosis. Sin embargo, la mayoría de las veces esta patología se resuelve luego de reparar la anatomía de la pelvis.

2. Otro mecanismo involucrado sería una alteración en la respuesta inmunológica. Un déficit de la inmunidad celular haría que este tejido endometrial no fuera reconocido en su ubicación ectópica y por lo tanto no se eliminaría y permitiría su proliferación. Esto desencadenaría una respuesta inflamatoria importante, con liberación de citoquinas y células inflamatorias de estos implantes de endometriosis. Los principales componentes proinflamatorios serían la activación del factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF) y de la metaloproteínasas de la matriz (MMP), junto con una respuesta oxidativa.
3. La teoría de Meyer hace mención a la presencia de células embrionariamente totipotenciales. Y postula que estas células presentan una transformación metaplásica que les permite actuar como tejido endometrial.
4. La teoría de Halban postula la hipótesis de que las células endometriales serían liberadas por el tejido vascular o linfático

al resto del cuerpo. Esto permitiría explicar la presencia del tejido endometriósico en los pulmones o cerebro.

5. Por último, existiría una teoría sobre la predisposición genética, que es de gran importancia en la población adolescente. Por lo tanto, en pacientes con familia con antecedente de endometriosis las mujeres adolescentes deberían tener un seguimiento más estricto de sus ciclos menstruales, principalmente si refiere dismenorrea de difícil manejo.

## PRESENTACIÓN Y DIAGNÓSTICO

El primer síntoma clínico asociado a la endometriosis es la dismenorrea, primaria o secundaria. En las adolescentes este dolor genera una alteración en la calidad de vida, ansiedad e inasistencia a sus actividades obligatorias como por ejemplo al colegio. El 10% aproximado de las niñas se ausenta de clases por la dismenorrea. Además, esto se puede asociar a algia pélvica cíclica y no cíclica (tendiendo a ser en la mayoría de los casos cíclica), molestias gastrointestinales o urinarias (Tabla 54-1). Por lo común, los síntomas son más inespecíficos que en la mujer adulta y por otro lado, estas últimas consultan la mayoría de las veces por historia de dispareunia, infertilidad o por hallazgo ecográfico de lesión anexial sugerente de endometrioma, situación que excepcionalmente se ve en las pacientes adolescentes.

En las adolescentes, el síntoma principal es el dolor pélvico en la menstruación, esto debido a la alta liberación de prostaglandinas y al sangrado que se produce en el tejido endometrial ectópico. El dolor no tiene correlación directa con la extensión de la enfermedad, aunque algunos estudios describen que mientras más profundas son las lesiones, los síntomas son más invalidantes.

Existen distintos tipos de lesiones posibles de encontrar al momento de la laparoscopía: claras, rojas, blancas y negras. Sin embargo, las que más se asocian al dolor son las claras y rojas, las cuales suelen estar más presentes en las adolescentes.

**Tabla 54-1.** Síntomas asociados a endometriosis y su frecuencia en pacientes adolescentes

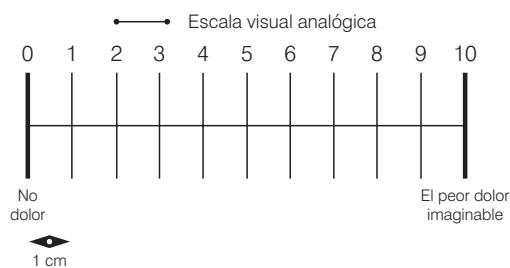
Síntoma	Frecuencia
Algia pélvica cíclica y no cíclica	63%
Solo algia pélvica acíclica	28%
Solo algia pélvica cíclica	9%
Dolor gastrointestinal	34%
Síntomas urinarios	13%
Trastorno menstrual irregular	9%
Descarga vaginal	6%

## EVALUACIÓN DEL DOLOR

Para la evaluación del dolor en pacientes con endometriosis existen distintas escalas y encuestas que permiten su valoración. Las más usadas son la escala descriptiva simple y la escala analógica visual (VAS) (Figura 54-1).

La escala descriptiva simple determina el grado de alivio del dolor frente a una terapia y permite valorar la eficacia de una pauta terapéutica (Tabla 54-2). Ha sido utilizada en numerosos trabajos clínicos, principalmente en evaluación de dolor postoperatorio. Su principal atractivo es su sencillez. No existe dificultad de los pacientes en entenderla. Sin embargo, su desventaja estaría en relación con la baja sensibilidad para detectar pequeñas variaciones en la eficacia de

**Figura 54-1.** Escala analógica visual



**Tabla 54-2.** Escala del dolor

Categoría	Descripción
0	No alivio
1	Alivio ligero
2	Alivio moderado
3	Alivio completo

un tratamiento, número limitado de categorías y que existen importantes variaciones en la interpretación de los términos propios de la escala.

En relación a la escala analógica visual, esta presenta una gran sensibilidad en su medición, superior a las escalas descriptivas. Consiste en una línea horizontal de 10 cm. Por cada centímetro existe una escala de dolor. El paciente debe marcar el punto que mejor refleje la intensidad de su dolor, siendo el máximo 10 cm, o bien la magnitud del alivio experimentado. Se debe explicar al paciente en qué consiste para que exista una correlación adecuada entre lo que el paciente dice y lo que realmente cree. La escala analógica visual es de gran utilidad en la práctica clínica, incluso de mayor uso que la descriptiva.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La lista de diagnósticos diferenciales es innumerable en este grupo de pacientes, dada la forma inespecífica en que se manifiesta la enfermedad (Tabla 54-3). Por esto es que la evaluación inicial siempre debe incluir una historia detallada y un examen físico acucioso. De los antecedentes es importante preguntar por la historia de endometriosis en la familia, problemas de infertilidad y antecedente de malformación uterina, entre otros. Siempre es importante preguntar a la paciente por su ritmo menstrual, escala del dolor durante la menstruación, síntomas asociados, dispareunia en pacientes que ya han iniciado actividad sexual, etcétera.

## EXAMEN FÍSICO

La clave en el examen físico está en descartar un tumor pélvico/ovárico o una obstrucción del tracto de salida: himen imperforado, tabique vaginal, etc. A veces se puede complementar el examen con tacto vaginal, si la paciente es sexualmente activa. La mayoría de las veces el examen abdominal es normal. En estas pacientes es poco frecuente identificar la presencia de nódulos vaginales, aunque pueden manifestar dolor al tacto del fondo del saco vaginal. Si el examen

**Tabla 54-3.** Diagnóstico diferencial de algia pélvica en adolescentes

No ginecológico	Ginecológico
Molestias gastrointestinales	Relacionado con embarazo
Molestias genitourinarias	Torsión anexial/tumor ovárico
Molestias musculoesqueléticas	Ovulación dolorosa
Alteraciones neurológicas	Endometriosis
Historia de trauma/abuso	Vaginismo
Enfermedades hematológicas	Proceso inflamatorio pélvico
Enfermedades inmunológicas	Liquen escleroso

físico no es tranquilizador, se puede solicitar una ecografía pélvica.

## ESTUDIO DIAGNÓSTICO

Si no existe sospecha activa ni derivación oportuna pueden pasar hasta 10 años entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de endometriosis. Esto con todas las repercusiones, psicológicas, familiares y económicas, que involucran a la paciente.

Para completar el estudio diagnóstico algunos sugieren solicitar un marcador sanguíneo: Ca125; sin embargo, a esta edad este marcador es inespecífico, pese a su alta sensibilidad. Su concentración elevada puede estar en contexto de un cáncer de ovario o tan solo en relación al período menstrual.

El estudio con imágenes para el estudio de la endometriosis no se justifica. En general, la endometriosis en pacientes adolescentes se encuentra en estadios iniciales, por lo que las imágenes no logran identificarla. La ecografía tiene utilidad para estudiar endometriomas, baja frecuencia en adolescentes y la resonancia nuclear magnética tiene mayor utilidad también en adultos para descartar la presencia de un nódulo del tabique recto vaginal.

Por último, el diagnóstico de la endometriosis debe hacerse por histología luego de obtener una muestra del tejido endometrial ectópico. Sin embargo, su sospecha activa es fundamental en la práctica clínica, principalmente en pacientes adolescentes. Se ha visto que en promedio los médicos demoran nueve años en hacer el diagnóstico de la enfermedad desde que la paciente refiere los primeros síntomas. El diagnóstico precoz permite el tratamiento oportuno y a tiempo, y por ende evita la progresión de la enfermedad. Con esto se podría reducir a largo plazo sus efectos secundarios, tales como algia pélvica crónica, tumor ovárico e infertilidad en algunos casos.

## TRATAMIENTO

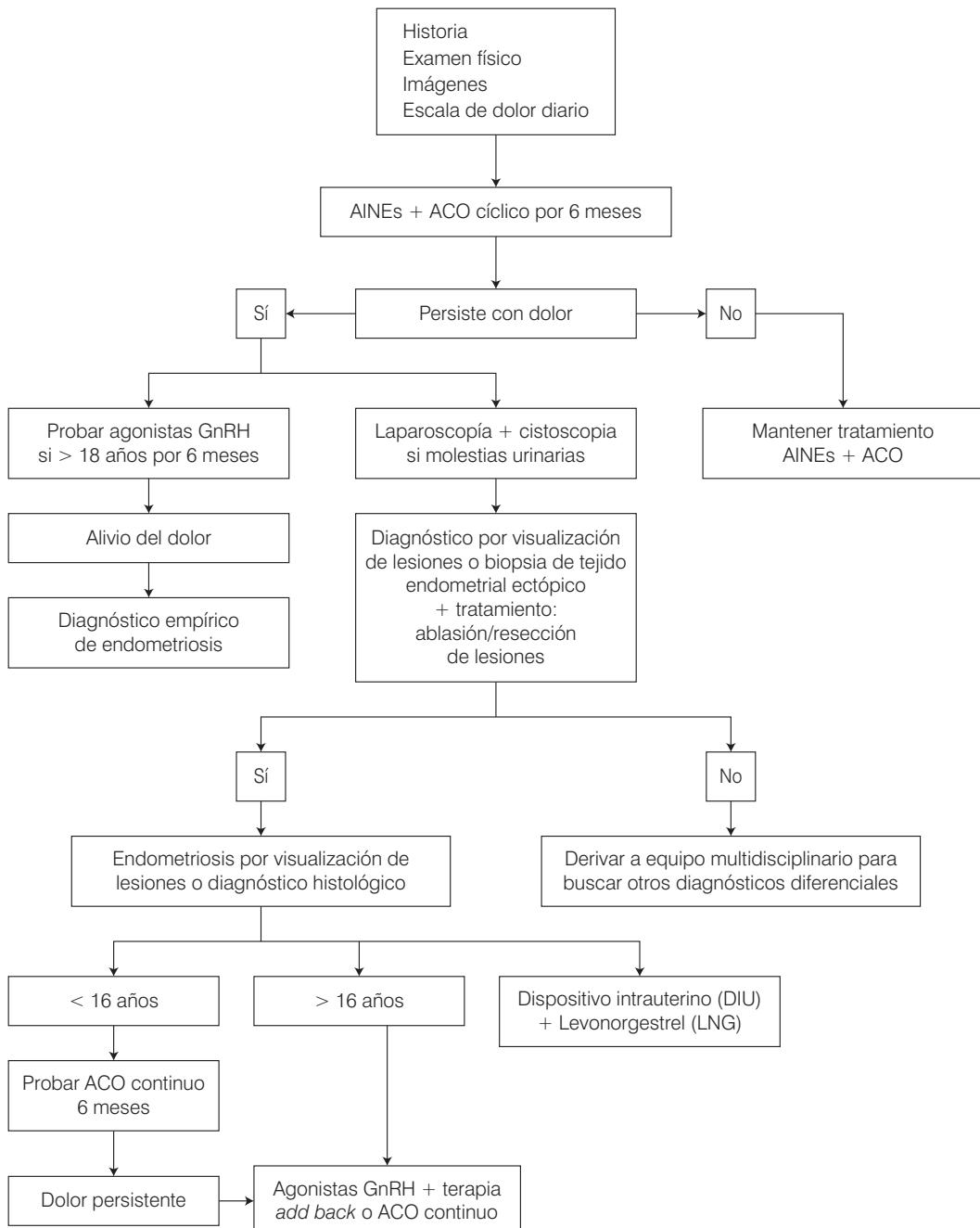
El manejo cuando no existe la confirmación diagnóstica debe ser similar al propuesto para algia pélvica crónica: partir con analgesia vía oral, para luego escalar en el uso de antiinflamatorios, anticonceptivos y al final requerir de la cirugía.

### Médico

**Primera línea para tratamiento de la dismenorrea:** antiinflamatorios no esteroidales (AINE), los que actúan inhibiendo la enzima COX 1 y COX 2, y evitan el desarrollo de la cascada de la inflamación. Existen hoy nuevos antiinflamatorios no esteroidales, que actúan en específico sobre la enzima COX2, la que se localiza en el endometrio y es de las principales sustancias involucradas durante la menstruación.

La ventaja del empleo de los antiinflamatorios no esteroidales es que su tratamiento solo debe ser indicado durante el período menstrual, horas antes del inicio de los síntomas y no requiere uso crónico para el manejo de los síntomas. Por otro lado, si no es suficiente el control de los síntomas con estos antiinflamatorios, se pueden utilizar los anticonceptivos orales (ACO) con fines terapéutico, ya que al inhibir el eje hipotálamo-hipofisario-ovárico (H-H-O), reducen el flujo y los días del sangrado. Incluso en algunos centros se indica su empleo continuo para evitar la exposición a menstruación y así evitar la dismenorrea asociada y la progresión de la enfermedad.

En caso de que la paciente no responda a esta primera etapa, existen algunos expertos que sugieren luego de seis meses de mala respuesta al dolor, indicarle una laparoscopía diagnóstica para estudiar la dismenorrea/algia pélvica. En general, se ha visto que en 67% de estas pacientes es posible encontrar endometriosis. Otros hallazgos descritos en menor porcentaje han sido las adherencias pélvicas y la presencia de malformaciones müllerianas. Para estos hallazgos, la alternativa propuesta con posterioridad debiera ser un tratamiento de larga duración que idealmente mantenga a la paciente sin menstruación y sin dolor (Figura 54-2).

**Figura 54-2.** Algoritmo de manejo de la endometriosis en adolescentes

**Alternativas de larga duración para el manejo de la endometriosis luego de su diagnóstico**  
(se describen con más detalle en el capítulo de Endometriosis):

1. **Uso continuo de terapia hormonal:** esto implica el empleo de anticonceptivos sin descanso, sin períodos de menstruaciones. Así se evitan las molestias y por otro lado el eje H-H-O se mantiene inhibido de la liberación ovárica de hormonas y se frena el crecimiento endometrial. Su único inconveniente es que luego de una larga utilización produce atrofia endometrial y por esto algunas pacientes pueden presentar escaso sangrado intermitente.
2. **Progestágenos inyectables de uso prolongado:** estas también han demostrado ser efectivas para el manejo de la endometriosis. Su mecanismo está dado por la disminución del número de receptores de estrógenos y de la respuesta inflamatoria. En la actualidad existe una inyección de acetato de medroxiprogesterona de depósito que se coloca cada 3 meses y que se puede poner intramuscular de 150 mg (depoprodasone) o subcutánea, con menor dosis de progesterona de 105 mg (sayana), y por ende menos problemas de baja en la densidad mineral ósea. Este medicamento ha sido empleado en adolescentes con endometriosis para tratar los síntomas con el beneficio además de ser una terapia anticonceptiva efectiva. Antes de iniciar su utilización se recomienda terapia con progestágenos vía oral para evaluar la respuesta a los efectos adversos. Es preciso mencionar que el uso de depoprodasone se ha visto involucrado en la pérdida de masa ósea en las pacientes que lo utilizan por largos períodos. Por eso se recomienda en algunos casos un seguimiento con densitometría ósea o en pacientes con factores de riesgo emplear bajas dosis de estrógenos.
3. **Danazol:** derivado de 17 alfa etinil testosterona, es efectiva para el tratamiento

del dolor producido por la endometriosis. Genera un estado hipoestrogénico e hiperandrogénico, por medio de la interrupción del crecimiento folicular y por ende interrumpe el crecimiento del tejido endometrial ectópico. Pese a su alta eficacia como tratamiento para el manejo de las pacientes con diagnóstico de endometriosis, en adolescentes no se recomienda, por la lista de efectos adversos descritos: aumento de peso, acné, trastorno del flujo rojo, piel grasa, hirsutismo y enronquecimiento de la voz. Lamentablemente, estos dos últimos efectos adversos no siempre se revierte con la suspensión de la terapia.

4. **Análogos GnRH:** en la década de 1990 se consideró el tratamiento estándar de la endometriosis en pacientes mayores de 18 años. Se caracteriza por suprimir el eje H-H-O, con lo que genera un ambiente hipoestrogénico. Sin embargo, también produce una amplia gama de efectos adversos, entre los que destacan cambios de ánimo, síntomas climatéricos y disminución de la densidad mineral ósea. Como su efecto es negativo sobre el hueso, su indicación en general es para adolescentes mayores de 18 años; excepcionalmente, podría indicarse en pacientes entre 16 y 18 años con diagnóstico de endometriosis. Siempre debe ir asociado con una terapia adicional con acetato de norestisterona, vitamina D y calcio, y control de densitometría ósea al comienzo de la terapia y luego cada dos años.
5. **Dispositivo intrauterino con sistema de liberación prolongada de levonogestrel (Mirena):** existe la evidencia suficiente que avala su uso en pacientes adultas con diagnóstico de endometriosis. Incluso hay estudios en estas pacientes que comparan los resultados con el empleo deánálogos GnRH o placebo, y los resultados son favorables para la utilización de Mirena. De estos, el más reciente es una revisión sistemática de la Cochrane, publicado en enero de 2016,

que consideró tres estudios randomizados. Algunos evaluaban el uso de Mirena en pacientes con diagnóstico de endometriosis comparado con análogos de GnRH y otros con manejo expectante. Los resultados en el grupo con análogos de GnRH mostraron la disminución de los síntomas con el empleo de Mirena, aunque no fueron significativos. En los trabajos que compararon Mirena con manejo expectante, el dolor disminuyó de modo significativo en 86% de los casos a favor del Mirena, además de la mejoría en la calidad de vida de las pacientes.

En relación a Mirena y su utilización en adolescentes, existe conciencia de su empleo para el tratamiento de hipermenorrea y como método anticonceptivo. No obstante, en cuanto a su efectividad como tratamiento de la endometriosis hay poca evidencia que lo respalde. De manera reciente se publicó en la “Revista de Ginecología Pediátrica y Adolescente”, un estudio que evaluó el uso de Mirena en adolescentes con diagnóstico de endometriosis en relación al dolor y al flujo rojo posterior a la introducción del dispositivo. Se analizaron un total de 18 pacientes con promedio de edad 15,9, con historia de dismenorrea con mala respuesta a antiinflamatorios no esteroídicos y anticonceptivos orales, con diagnóstico por laparoscopía de endometriosis (principalmente estadio I) y se dividieron en dos grupos: la inserción de Mirena al momento de la laparoscopía y la inserción de Mirena tiempo después de la laparoscopía. En ambos grupos se evidenció la disminución del sangrado y del dolor en relación a las menstruaciones. No se describe problemas de inserción, perforación, infección ni retiro de las pacientes durante el tiempo de observación.

Estos nuevos estudios permiten considerar una nueva alternativa de tratamiento para este grupo de pacientes adolescentes, considerando la baja tasa de eventos adversos y los resultados favorables en relación al flujo menstrual, control de la progresión de la enfermedad y el manejo del dolor.

## Quirúrgico

Tal como se mencionó con anterioridad la cirugía por técnica laparoscópica es la cirugía de elección para el estudio de la endometriosis. Es una técnica poco invasiva que permite visualizar lesiones en la cavidad peritoneal, útero y ovarios, en todos sus estadios, y tomar biopsia de tejido para mandarlo a estudio y confirmar el diagnóstico. La técnica descrita consiste en la instalación de dos trocares: uno umbilical por donde va la cámara y otro accesorio en caso de necesitar una biopsia. Se debe instilar suero en el fondo del saco de Douglas y con la misma cámara sumergirse en el suero para evaluar la presencia de focos de endometriosis. Una vez observados estos focos se recomienda tomar biopsia del tejido para confirmar el diagnóstico histológico. Antes se realizaban más estudios quirúrgicos por medio de laparotomía. Sin embargo, esta técnica está en desuso para el estudio de la endometriosis, porque se asocia a mayor tasa de adherencias y los cirujanos cada vez están más idóneos en la técnica laparoscópica.

En el contexto del estudio del dolor pélvico crónico es importante asimismo descartar la presencia de cistitis intersticial en pacientes con molestias urinarias cíclica asociado a dismenorrea. Ciertos estudios recientes han mostrado algún tipo de correlación en pacientes con diagnóstico de endometriosis y hallazgos en la cistoscopía de lesiones compatibles con cistitis intersticial. Por esto es que recomendamos a toda paciente con molestias urinarias, asociado a dolor pélvico crónico y sospecha de endometriosis, junto con la laparoscopía diagnóstica, realizar una cistoscopía al momento de la cirugía.

El rol de la cirugía, además de diagnóstico, también resulta ser terapéutico. Su función es resecar los implantes endometrióticos y adherencias con el fin de restaurar la anatomía de la cavidad peritoneal. Existen distintas técnicas descritas. Su elección dependerá del lugar donde se encuentren los implantes, la extensión de la enfermedad y por último, el deseo de fertilidad de la paciente. El procedimiento va desde una

cirugía mínimamente invasiva, con cauterización de los implantes de endometriosis, hasta una cirugía radical, con histerectomía y salpingectomía bilateral. Esto último está lejos de ser el tratamiento que deseamos ofrecerles a nuestras pacientes. Sin embargo, hay que tenerlo presente, sobre todo por la rápida progresión de enfermedad que pueden presentar algunas en caso de no lograr frenarla a tiempo.

Por último, se ha visto que un número no despreciable de pacientes que han sido sometidas a laparoscopía quirúrgica a largo plazo, luego de dos años aproximados, comienzan de nuevo a manifestar síntomas de la enfermedad. Consideramos que el mejor escenario es la terapia combinada: laparoscopía diagnóstica y mínimamente invasiva + terapia hormonal que permita inhibir eje H-H-O e inhibir la producción hormonal que gatillaría la progresión de la enfermedad.

Además de tener presente el alivio de los síntomas con el manejo médico y quirúrgico, es importante considerar los efectos sobre la fertilidad futura en pacientes en edad fértil que presentan la enfermedad. Se ha visto problemas de infertilidad incluso en pacientes con estadio I de la enfermedad. Así, una vez hecho el diagnóstico es perentorio educar a las pacientes sobre la enfermedad, sus repercusiones y derivación oportuna a un equipo especialista al momento de querer embarazarse.

**Manejo médico posterior a la cirugía.** No existen estudios a largo plazo que describan la historia natural de la endometriosis detectada por primera vez en la adolescencia, por lo que no se sabe cómo progresará la enfermedad de no recibir un tratamiento oportuno.

El consenso general es continuar el tratamiento médico hasta que las pacientes deseen embarazarse. Esto tiene como fin inhibir la producción de prostaglandinas, decidualización y con posterioridad la atrofia del endometrio ectópico residual y además reducir la producción ovárica de estrógenos para inhibir el crecimiento y actividad del endometrio ectópico.

El objetivo del tratamiento médico es manejar el dolor provocado por la enfermedad residual, permitir mejorar la calidad de vida de las pacientes y suprimir la progresión de la enfermedad para mejorar las probabilidades de fertilidad futura.

Existen distintas alternativas de tratamiento. El mejor esquema dependerá de la severidad de los síntomas y la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico. De primera línea se prefiere la terapia hormonal combinada o agonistas de GnRH. Este último idealmente en mayores de 16 años, dadas las inquietudes en relación a los efectos en la densidad mineral ósea de las usuarias de menor edad.

### Lecturas recomendadas

- Abou-Setta AM, Houston B, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31; 1: CD005072.
- Agarwal A, Venkat A. Questionnaire study on menstrual disorder in adolescent girls in Singapore. J Pediatric Adolesc Gynecol. 2009 Dec; 22 (6) 365-371.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Number 310, April 2005.
- Endometriosis in adolescents. Obstet Gynecol. 2005; 105 (4): 921.
- American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility and Sterility. 2006; 86(5 Suppl): 156-160.
- Chung HW, Lee JY, Moon HS et al. Matrix metalloproteinase-2, membranous type 1 matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in ectopic and eutopic endometrium. Fertil Steril. 2002; 78: 787-795.
- Doyle JO, Missmer SA, Laufer MR. The effect of combined surgical-medical intervention on the progression of endometriosis in an adolescent and young adult population. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2009; 22 (4): 257.
- Edwards AK, Nakamura DS, Virani S, Wessels JM, Tayade C. Animal models for anti-angiogenic therapy in endometriosis. J Reprod Immunol. 2013 Mar; 97 (1): 85-94.

- Fabbri E, Villa G, Mabrouk M, Guerrini M, Montanari G, Paradisi R, Venturoli S, Seracchioli R. McGill Pain Questionnaire: a multi-dimensional verbal scale assessing postoperative changes in pain symptoms associated with severe endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009; 35 (4): 753-760.
- Goldstein DP, De Cholnoky C, Emans SJ. Adolescent endometriosis. *J Adolesc Health Care.* 1980; 1 (1): 37-41.
- Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: etiology and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2006; 19 (6): 363-371.
- Jacobson TZ, Barlow DH, Garry R, Koninckx PR. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2001, Issue 4.
- Laufer MR, Goitein L, Bush M et al. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 1997; 10 (4): 199-202.
- Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and müllerian anomalies. *Obstet Gynecol.* 1987.
- Paulson JD, Delgado M. The relationship between interstitial cystitis and endometriosis in patients with chronic pelvic pain. *JSLS.* 2007 Apr-Jun; 11 (2): 175-181.
- Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2005; 20: 1993.
- Serrano Atero MS, Caballero J, Cañas A, García-Saura PL, Serrano Álvarez C, Prieto J. Valoración del dolor (II). *Rev Soc Esp Dolor.* 2002; 9: 109-121.
- Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, et al. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2012; 119: 519.
- Templeman C. Adolescent endometriosis. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2009; 36: 177-185.
- Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril.* 2003 Aug; 80 (2): 305-309.
- Walid MS, Heaton RL. Interstitial cystitis and endometriosis in a 12 year old girl. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 283(Suppl 1): S115-S117.
- Yoost J, Scott A, Hertweck P, Loveless M. Use of the Levonorgestrel Intrauterine System in Adolescents with endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013; 26: 120e-124.
- Zahradník HP, Hanjalic-Beck A, Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. *Contraception.* 2010 Mar; 81 (3): 185-196.

## Capítulo 55

# ACTUALIZACIONES EN SEXUALIDAD Y ANTICONCEPCIÓN EN ADOLESCENTES

ANDREA VON HOVELING S. Y ANDREA SCHILLING R.

## ADOLESCENCIA Y SEXUALIDAD

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como adolescentes a las personas que tienen entre 10 y 19 años, denominación asumida también por el Ministerio de Salud. Desde una perspectiva más amplia podemos describir la adolescencia como la etapa de la vida en que se producen los procesos de maduración biológica, psíquica y social de un individuo, alcanzando así la edad adulta y culminando con su incorporación plena a la sociedad. Esta etapa del ciclo vital tiene características particulares que influyen sobre el comportamiento sexual, como la impulsividad, el sentimiento de invulnerabilidad, la necesidad de validación ante los pares y el deseo de experimentación. Esto lleva a un aumento en la frecuencia de coitos no planificados o en situaciones de alteración de conciencia (bajo la influencia de alcohol o drogas) y a conductas de experimentación, sin tener conocimiento del riesgo frente a un embarazo o infecciones de transmisión sexual (ITS).

## EMBARAZO ADOLESCENTE

En 82% de los casos el embarazo en la adolescencia es no deseado. Representa un quiebre biográfico que altera el proyecto de vida de la paciente, de su familia y su hijo.

La mortalidad materno-infantil es mayor en este período. Según las últimas cifras disponibles,

la mortalidad infantil en hijos de menores de 15 años alcanzó 1,5% el 2011, lo que contrasta con el 0,75% en los hijos de madres adultas.

El embarazo sigue siendo una causa de deserción escolar, pese a la circular N° 247 (Ministerio de Educación, 1991), que establece que las alumnas gestantes deben continuar con su situación de alumna regular. La menor educación materna empeora el pronóstico de las habilidades verbales del hijo, siendo este uno más de los factores perpetuadores del ciclo de la pobreza.

La maternidad temprana puede agravar los trastornos de índole psiquiátrica de la adolescente, al no completarse el proceso de individuación, y además, se asocia a menores tasas de satisfacción con la vida según demostró la encuesta CASEN 2011.

A parte del impacto a nivel individual, el embarazo adolescente constituye un problema a nivel país. El 20,9% de los recién nacidos vivos el 2012 fueron hijos de adolescentes y 873 de estas madres correspondieron a menores de 14 años. Las tasas de embarazo adolescente son un reflejo de inequidad, observándose una gran variabilidad en las distintas comunas del país (80,9/1.000 recién nacidos vivos en madres adolescentes en La Pintana vs. 6,8/1.000 en Vitacura), lo que se correlaciona con las tendencias mundiales. Esto se explica, en parte, por el inicio más precoz de la vida sexual y el menor uso de métodos anticonceptivos (MAC) en clases sociales vulnerables,

demostrados en la encuesta INJUV 2009, y también por la ausencia de un proyecto de vida aparte de la maternidad que se observa en muchas adolescentes de grupos vulnerables, lo que condiciona una menor preocupación por evitar los embarazos, sea esta consciente o inconsciente. Se ha correlacionado la prevalencia de la baja autoestima y la desesperanza a intentos activos de embarazo.

Existen dos grupos de alta complejidad en su identificación y atención: las adolescentes que por distintos motivos desean y buscan embarazarse y, por otra parte, las adolescentes que gestan a consecuencia del abuso sexual. Si bien son una minoría, constituyen un grupo complejo cuyo enfrentamiento trasciende la sola anticoncepción y, por tanto, este capítulo.

## ATENCIÓN DE SALUD A MENORES DE EDAD

Dadas las consecuencias mencionadas, es un objetivo sanitario disminuir las tasas de embarazo adolescente a nivel nacional. Una estrategia fundamental para esto es optimizar el acceso de adolescentes, hombres y mujeres, a servicios que los puedan proveer de anticoncepción. Eso no implica en ningún caso que se deje fuera otras intervenciones de suma importancia, siendo la principal una adecuada educación sexual.

Los centros de salud deben ser accesibles y amigables, estar dispuestos a atender sus necesidades y contar tanto con profesionales adecuados como con opciones múltiples de anticoncepción.

La indicación de métodos anticonceptivos debe ir acompañada de una adecuada educación sobre la sexualidad y sus implicancias. En este contexto, y considerando el derecho a la confidencialidad que tiene el adolescente, será recomendable (y así se le hará saber durante su atención) que cuente con un adulto de confianza. Quién será este adulto y cuándo y cómo será informado son decisiones que competen al o la usuario/a.

Es importante que todos los involucrados en la atención de menores de edad estén familiarizados

con los principios éticos y legales que regulan esta actividad. Destacamos los siguientes por su relevancia:

### Derecho a confidencialidad y autonomía

La Ley 20.418 explica dentro de sus objetivos principales la prevención del embarazo adolescente, dejando claro que las garantías en ella mencionadas incluyen a este grupo etario. En sus artículos 1°, 2° y 3°, asegura el acceso confidencial de toda persona a la información sobre anticoncepción y a elegir libremente el método anticonceptivo a utilizar. La única salvedad con respecto a la confidencialidad se da en menores de 14 años que soliciten anticoncepción de emergencia, indicándose informar con posterioridad al adulto que la adolescente señale.

Asimismo la confidencialidad se ampara en el artículo 303 del Código Procesal Penal, que excusa tener que declarar información conocida durante el ejercicio profesional por quedar esta dentro del secreto médico.

Además de las leyes mencionadas, Chile adscribe a las convenciones y los conceptos internacionales, haciéndolos vigentes y mandatorios. La Convención Internacional de los Derechos del Niño precisa que los trabajadores de salud tienen obligación de asegurar la confidencialidad de la información médica. El negar este derecho por concepto de edad constituye un acto discriminatorio.

Cabe destacar que la confidencialidad puede y debe ser abierta cuando se considere en riesgo la vida del adolescente, conversándolo en forma previa con él/ella. Conviene explicitar estos límites en la primera atención y, de ser posible, en presencia del tutor.

La mayoría de edad es un concepto legal que no implica de manera necesaria una madurez psicológica para tomar decisiones sin representación. De hecho, esta podría alcanzarse antes y el menor tendría derecho a que sus opiniones tengan validez legal, lo que se ha recogido en el concepto del menor maduro. Esto no significa dejar fuera a los tutores, sino validar los deseos del menor capaz.

Se debe indagar y consignar en la ficha el grado de madurez del paciente y si este comprende las implicancias del tratamiento elegido. El hecho de superar las barreras para lograr atención en salud es ya un hecho que indica madurez.

La situación de mayor complejidad en atención de salud la constituyen los menores de 14 años, dado que existe una contradicción legal que no ha sido resuelta. A todo lo anteriormente mencionado se agrega la Ley de Delitos Sexuales (artículo 362 del Código Penal) que contempla, entre otros puntos, los 14 años como la edad mínima para consentir una relación sexual. Esto convierte cualquier acto sexual con un menor de 14 años en una violación, salvo que el perpetrador tenga menos de dos años de diferencia con la potencial víctima (Ley 20.480). Otra figura legal frecuente en adolescentes de entre 14 y 18 años es el estupro o contacto sexual con consentimiento viciado, debido a, entre otros, inexperiencia o desamparo (artículo 363 del mismo código). Ambas constituyen situaciones de difícil manejo: a nivel clínico, denunciar los hechos enrarece la relación médico-paciente y genera una barrera para la atención, pero no efectuar la denuncia puede dejar desprotegida a una adolescente que en efecto esté en una situación de coerción. A nivel legal, se contraponen el secreto profesional y la obligatoriedad de denunciar los delitos.

Si bien no hay recetas para solucionar esta compleja situación médica legal, no hay que perder de vista el espíritu de la ley, que consiste en contemplar el bien superior del menor. Una menor en riesgo de embarazo no se verá beneficiada al negársele la anticoncepción solicitada. Además, construir una relación médico-paciente permite indagar (idealmente en forma multidisciplinaria) sobre las motivaciones de la actividad sexual y eventualmente pesquisar una vulneración de derechos que luego podrá ser denunciada. Son importantes las políticas de atención locales para tener un respaldo en momentos necesarios; la confusión legal lleva a una sensación de desamparo que puede implicar una inadecuada o inoportuna atención a adolescentes que lo requieran. Se debe

mantener siempre en perspectiva que negar o diferir la atención confidencial a menores de 14 años constituye un acto de discriminación por edad.

### Barreras a la atención

Pese al marco legal vigente expuesto en el punto anterior, suele transmitirse a los adolescentes que no se les puede brindar atención confidencial. Este error es perpetuado por adultos, otros adolescentes e incluso personal de salud. Es fundamental educar a toda la sociedad en cuanto a los derechos de los adolescentes para que la desinformación deje de constituir una barrera de atención. Ciertos actores pueden, además, servir como agentes educadores en cuanto a la importancia de la atención en salud y cómo obtenerla.

Es importante facilitar en forma práctica el acceso a la atención a los adolescentes. Se ha identificado como factores relevantes al momento de tomar la decisión de consultar por parte de los adolescentes la existencia de:

- Proceso de toma de horas comprensible y expedito
- Horarios de atención compatibles con los estudios
- Accesos y salas de espera aislados de otros pacientes frente a los cuales los adolescentes pudieran sentirse expuestos
- Costo de la atención accesible para adolescentes que no acudan con adultos
- Profesionales idóneos (ver próximo acápite)
- Desmitificación del examen ginecológico previo: las adolescentes perciben que deberán ser examinadas previo a la indicación de un método anticonceptivo, lo que es excepcionalmente necesario. Esta creencia debe ser corregida para evitar que constituya una barrera.

### NOCIONES SOBRE CONSEJERÍA EN ADOLESCENTES

Los profesionales que atienden adolescentes deben ser personas idóneas; actualizados en las materias que competen a su quehacer,

con vocación de salvaguardar la salud de este grupo etario y capacitados de manera debida al respecto.

Deben tenerse en cuenta algunas particularidades del adolescente para optimizar la comunicación:

- Características psicosociales y vivencia de la sexualidad, importantes para evaluar la continuidad del método a prescribir. La efectividad de los métodos anticonceptivos difiere en la población adulta y adolescente, principalmente por menor adherencia.
- Características anatómicas y metabólicas: la anatomía genital, sobre todo el tamaño uterino, solía considerarse importante ante uso de dispositivos intrauterinos (DIU), pero esto ha dejado de representar un problema a la luz de la evidencia (capítulo Anticoncepción reversible de larga duración)
- Período fundamental en la ganancia de masa ósea, importante ante anticoncepción hormonal (sección V)
- Características conductuales: riesgo de infecciones de transmisión sexual (ITS): siempre indicar condón (sección V)

### **La consejería frente a la conducta crítica y el pensamiento abstracto-concreto del adolescente**

Pese a buscar de modo activo la atención, es frecuente que los adolescentes decidan en el transcurso de la consulta si el profesional merece su confianza o no, basado en el tiempo de consulta que se les brinda, acogida a sus preguntas y a elementos no verbales de la consulta. Ellos son en especial sensibles ante gestos de nerviosismo, un profesional apurado o preguntas que denotan juicios valóricos. Es importante crear un clima de aceptación y respeto, evitando ridiculizar explícita o implícitamente sus dudas y preguntas.

Es un hecho conocido que las habilidades comunicacionales del tratante son un factor determinante de la adherencia futura.

Además es de suma importancia que, manteniendo siempre la seriedad y la información

científica como eje central, se conozca el lenguaje utilizado por los adolescentes para lograr una comunicación adecuada.

Es común que los adolescentes minimicen o bien oculten sus conductas, ya sea por considerarlas irrelevantes o por aprensión frente a la reacción del interlocutor. Esto hace imprescindible preguntar datos en forma dirigida y franca. No efectuar estas preguntas puede llevar a obviar datos importantes. Como un ejemplo, la pregunta “¿tienes pololo?”, puede dejar fuera la actividad sexual esporádica o las relaciones homosexuales. También es de utilidad consultar sobre el mismo dato de distintas formas: ante la pregunta de si está teniendo actividad sexual, la adolescente puede responder que no, y luego al preguntarle la fecha del último coito este puede ser muy reciente. Esto puede constituir un ocultamiento o bien un malentendido, por haber pensado que se le preguntaba sobre una actividad sexual constante.

La retención de las indicaciones tras la consulta es parcial, por lo que pese al abordaje integral que se busca, deben priorizarse objetivos en cada consulta. En la entrevista inicial, estos serán lograr inicio y adherencia temprana al método anticonceptivo, agregar la abstinencia o un método de barrera y retorno temprano a control. En controles posteriores, evaluar la adherencia y reforzar los puntos que impresionen débiles. Para esto es útil partir desde los conocimientos adquiridos de manera previa y luego confirmar la recepción del mensaje transmitido (técnica llamada ask-tell-ask, “preguntar-informar-preguntar” en forma cíclica). Indagar siempre sobre conductas de riesgo y abordarlas con la premura que se considere necesaria.

Un punto relevante, y rara vez considerado, es el explorar eventuales sentimientos ambivalentes frente a un embarazo. Como se mencionó, existen adolescentes que desean la gestación y si esto no se enfrenta la adherencia será presumiblemente inadecuada. La intervención en este grupo debe ser multidisciplinaria, con especial énfasis en buscar carencias y construir un proyecto de

vida e identificar los trastornos anímicos. Cabe destacar en este punto que el hecho de ser un embarazo deseado no mejora el pronóstico de estas gestaciones.

## Oportunidad de la indicación e inicio de la anticoncepción

Como se mencionó con anterioridad, la mayor parte de los embarazos en adolescentes son no deseados. El 50% de estos embarazos ocurren, además, en adolescentes que estaban usando anticoncepción, lo que grafica la importancia de la educación con respecto al método anticonceptivo. El sentimiento de invulnerabilidad propio de la adolescencia lleva a minimizar el riesgo real de embarazo y de infecciones de transmisión sexual, lo que debe ser desmitificado. Debido a las graves consecuencias del embarazo temprano, la indicación de anticoncepción es extensible a todos los adolescentes con actividad sexual constante, esporádica o en riesgo de iniciarla, bastando la solicitud espontánea o la aceptación libre de la recomendación del profesional. Esto siempre debe ir acompañado de una conversación para explorar las motivaciones y expectativas de la actividad sexual, destacar ante todo la autodeterminación sexual y, cuando corresponda, validar la abstinencia como opción.

**Inicio.** Tradicionalmente se indica comenzar el método anticonceptivo con la menstruación, lo que ofrecería como beneficios descartar el embarazo, mantener la regularidad de los sangrados y una rápida supresión ovárica. Sin embargo, esto lleva a que un porcentaje importante de las pacientes nunca empiece el tratamiento. La opción de inicio rápido, conocida como *quick start*, es una técnica validada de principio de la anticoncepción. El trastorno de los flujos rojos es infrecuente, transitorio y por lo general bien tolerado con la consejería necesaria. El retardo en la supresión ovárica es proporcional al grado del desarrollo folicular, lo que debe ser advertido para que se utilice un método de barrera o se opte por la abstinencia durante las primeras semanas. Es

recomendable descartar una gestación en curso, pero si esto no fuera posible, cabe recordar que no se ha observado teratogenia por el uso de anticonceptivos orales.

Se debe evitar la ciproterona, de conocido efecto antiandrogénico en los fetos.

Si bien el inicio rápido (*quick start*) está estudiado principalmente en anticonceptivos orales, la evidencia muestra perfiles de seguridad similares en otros métodos anticonceptivos.

Con el *quick start* se logra un mayor porcentaje de inicio efectivo y de adherencia a corto plazo al método anticonceptivo, aunque la evidencia es limitada respecto a la reducción de los embarazos. La única excepción la constituye la anticoncepción intrauterina; el momento de inicio no tendría injerencia sobre la continuidad.

## Datos prácticos en la indicación de anticoncepción

- **Discutir la efectividad:** pese a la difusión del índice de Pearl, es un concepto abstracto y poco útil para la usuaria, en particular para las adolescentes, dado su pensamiento concreto. Una forma más amigable y comprensible es presentar los riesgos comparando distintos métodos, usando números enteros y magnitudes abarcables. Por ejemplo: de 100 mujeres que usan anticonceptivos orales en un año, hay 8 embarazos.
- **Presentar distintas opciones de anticoncepción:** recordar el pensamiento concreto que caracteriza a las adolescentes, lo que hace importante mostrar cada método anticonceptivo en forma práctica: tener disponibilidad todos ellos (o, en su defecto, réplicas) y permitir que los vean, tomen y comparen con los modelos anatómicos a escala real.
- **Adherencia y continuidad:** discutir los efectos secundarios. Finalizando la consulta, los referentes de la usuaria serán sus pares y familiares, con frecuencia mal informados e inclinados a enfatizar los efectos no deseables o los riesgos del método escogido.

Si bien es imposible anteponerse a todas las afirmaciones que la paciente deberá enfrentar, una buena estrategia consiste en abrir el tema: despejar las dudas más habituales, indagar inquietudes con respecto al método y dejar abierta la posibilidad de que ante las dudas se recurra al profesional capacitado para recibir información. Para esto es de gran utilidad explicitar un canal de comunicación, el que debe ser determinado por el profesional y tener límites claros.

Al momento de informar sobre los efectos secundarios, cabe recordar que el sentimiento de invulnerabilidad adolescente dificulta entender la magnitud de ellos. Una estrategia útil es transmitir los posibles efectos secundarios como algo que ocurrirá con toda seguridad. Esto permitirá a la usuaria visualizar la posibilidad y evaluar la tolerabilidad. Con posterioridad, informar el porcentaje de ocurrencia del efecto secundario en cuestión.

## ELECCIÓN DEL MÉTODO ANTICONCEPTIVO EN ADOLESCENTE: PUESTA AL DÍA

Existen múltiples métodos anticonceptivos y distintas formas de clasificarlos; para la descripción detallada de estos remitirse al capítulo correspondiente a métodos de planificación familiar.

Al momento de indicar un método anticonceptivo en adolescentes se deben considerar dos principios básicos: por un lado, no hay uno especialmente diseñado para ellos y, por otro, la edad no constituye contraindicación para el uso de ninguno en particular.

Como en cualquier usuaria de anticoncepción, es necesario evaluar si existe alguna contraindicación médica que impida la utilización de un método anticonceptivo específico. Los criterios de elegibilidad publicados por la OMS constituyen una herramienta útil para tomar conductas (ver capítulo de métodos de planificación familiar). Si es necesario considerar las características especiales de las adolescentes mencionadas en las secciones previas, su efectividad, costo, disponibilidad y la

protección que otorgan frente a las infecciones de transmisión sexual.

Para tomar una decisión adecuada, se debe informar a la usuaria sobre los datos relevantes de cada anticonceptivo. Pese a que es ella quien debe elegir, las adolescentes valoran opiniones subjetivas, siendo adecuado tener un modelo de atención más autoritativo, no paternalista, que con adultas, en quienes se preconiza un modelo no directivo.

Detallaremos a continuación los hechos más relevantes de cada método anticonceptivo para las adolescentes.

### Abstinencia

Es importante mencionar la abstinencia sexual, destacando que es la única forma de evitar con toda seguridad un embarazo y una infección de transmisión sexual. Esta opción debe validarse incluso en pacientes que usan un método anticonceptivo, enfatizando en que iniciar o retomar la actividad sexual es una decisión que se debe tomar en forma autónoma, más allá de presiones de los pares o la pareja.

### Métodos naturales

Son poco recomendables en adolescentes, por ser de una efectividad moderada (ver capítulo sobre métodos anticonceptivos) y dadas las características de este grupo etario:

- Alta frecuencia de irregularidad menstrual en los años postmenarquia, dificultando el reconocimiento de los patrones cílicos fundamentales para evitar el coito los días fértiles.
- El *coitus interruptus* requiere un control importante sobre la eyaculación y una comunicación adecuada entre la pareja, inhabitual en adolescentes. En concordancia, los adolescentes usuarios de este método tienen mayor riesgo de embarazo.

Pese a lo anterior, es importante incluir los métodos anticonceptivos naturales dentro de la educación sobre la anticoncepción; ya que por

lo habitual las usuarias reciben información de fuentes poco fidedignas, con lo que se generan confusiones respecto al uso y efectividad. A modo de un caso, se utilizan métodos anticonceptivos naturales en conjunto con otros, teniendo como resultado el uso incorrecto de ambos; por ejemplo, restringir el uso de condón solo a ciertos días o utilizar coitus interruptus en caso de olvidar el anticonceptivo oral. Se debe destacar, además, la nula protección frente a las infecciones de transmisión sexual.

En caso de que los métodos anticonceptivos naturales sean los únicos aceptables para una usuaria, se la debe advertir sobre el período de entrenamiento necesario previo a su utilización y derivar a un profesional capacitado.

### Métodos de barrera

El condón masculino de látex es por mucho el de mayor disponibilidad de este grupo de anticonceptivos. Dado su índice de Pearl, no suele indicarse como método anticonceptivo único. Su principal importancia radica en que, bien usado, previene de modo significativo las infecciones de transmisión sexual y los embarazos no deseados. Asimismo es importante advertir que, dependiendo de su ineffectividad y mecanismo de transmisión (ver capítulo sobre infecciones de transmisión sexual), no previene en forma absoluta el contagio de estas enfermedades, por lo que el acto sexual siempre conlleva riesgos que se deben considerar. Es un hecho conocido que las mayores prevalencias de estas infecciones son en menores de 25 años, como consecuencia principal de los comportamientos sexuales propios de este grupo etario y, en menor medida, también por una mayor susceptibilidad biológica (primera exposición al microorganismo con la consiguiente menor inmunidad, existencia de ectropión, etc.).

Es fundamental, por tanto, dentro de la indicación de anticoncepción en adolescentes ser enfático en cuanto a la utilización de condón junto al método de anticoncepción de elección, estrategia conocida como “doble protección”. En este punto es recomendable involucrar de

manera activa al hombre, evitando recargar en la mujer la responsabilidad de recibir y transmitir información, y luego exigir una conducta que involucra a ambos miembros de la pareja

Como su efectividad es muy dependiente del uso correcto y la motivación permanente del usuario, por lo que se debe, además de transmitir la importancia de su empleo, enseñar de modo práctico la forma de conservarlo, desplegarlo y colocarlo de manera adecuada. La autoconfianza en el dominio de la técnica es un factor predictor en cuanto a la utilización consistente del condón. Es útil contar con modelos anatómicos para ello, pero no imprescindible. La instrucción debe ser realizada en un ambiente de seriedad y respeto, y evaluar siempre si los usuarios se sienten cómodos. Asimismo es necesario explicitar que el preservativo se debe poner antes de cualquier contacto del pene con la región genital, oral o anal, y no solo previo a la eyaculación. El retiro debe ser aún durante la erección y sujetando la base para evitar los escurreimientos.

En caso de sexo oral efectuado a una mujer, utilizar una lámina de plástico o bien un condón de látex abierto por la mitad.

Hay pacientes que reportan una irritación asociada al uso de preservativos de látex y que, al descartar alergia, se puede solucionar con empleo de lubricantes. Estos deben ser en base a agua para no dañar el preservativo.

Los condones hechos de poliuretano han sido menos estudiados, pero su efectividad parece ser similar. Se recomienda indicarlos solo a personas con intolerancia al látex.

### Métodos hormonales

Estos métodos de anticoncepción son muy efectivos, pero se debe considerar que pueden interferir con el metabolismo de otros fármacos y estar contraindicados en ciertas patologías (ver capítulo sobre Anticoncepción).

**Anticonceptivos hormonales combinados.** Existen distintas presentaciones en cuanto a dosificación, duración y formas de administración.

Si bien el perfil de tolerancia y los efectos extraconceptivos son diferentes, no hay que perder de vista la acción principal del fármaco, esto es, la anticoncepción. Las contraindicaciones, riesgos y efectos secundarios de las diferentes presentaciones son los mismos.

**Anticonceptivos combinados orales.** Existen en la actualidad presentaciones con dosis de etinilestradiol entre 15 y 35 mcg, y también con valerato de estradiol. En cuanto a las progestinas, hay una amplia gama de compuestos que tienen distintas propiedades, principalmente su acción androgénica. Todos los anticonceptivos combinados orales disponibles son de dosis bajas al comparar con los utilizados al inicio. No se ha demostrado la reducción de los eventos secundarios al disminuir las dosis o cambiar la composición hormonal.

Las dosis menores tienen un mejor perfil de tolerancia en algunos casos, pero mayor probabilidad de sangrado irregular. Se debe evaluar caso a caso el anticonceptivo combinado oral más indicado. Dentro de las progestina, el levonorgestrel tiene menor potencial trombogénico y, además, bajo costo y amplia disponibilidad. La combinación de etinilestradiol + levonorgestrel suele ser, por tanto, la opción más recomendable.

Como los anticonceptivos combinados orales son el método de anticoncepción hormonal más dependiente de la motivación para mantener la adherencia y suelen tener más fallas que los métodos de mayor duración, no son de primera línea en uso en adolescentes. Existen, sin embargo, usuarias que los elegirán, por lo que hay que tener estrategias para fomentar su inicio y mantención.

**Inicio.** Como se mencionó, el quick start parece la opción más recomendable.

#### Mantención:

- **Facilidad de la toma.** Elegir un anticonceptivo combinado oral de presentación amigable, ojalá con 28 comprimidos por

ciclo, para evitar los frecuentes olvidos después del intervalo libre de comprimidos.

• **Beneficios extraconceptivos.** Si bien no es el objetivo central, la usuaria puede valorar los beneficios a nivel cutáneo y sobre las molestias menstruales.

• **Opción de ciclo extendido.** Los anticonceptivos combinados orales están diseñados en su mayoría para provocar sangrado una vez al mes, lo que fue creado para aumentar su aceptabilidad al imitar el ciclo habitual. Si la paciente lo desea, se pueden espaciar los sangrados mediante el llamado “ciclo extendido”, el que consiste en evitar los días libres de hormonas para evitar sangrar. Las preocupaciones al respecto son en lo principal una eventual disminución en la efectividad, frecuencia de efectos adversos, retorno a la fertilidad e incidencia de una patología endometrial, todas ellas desestimadas mediante la evidencia. Ahora se encuentran disponibles presentaciones comerciales que inducen un sangrado trimestral, lo que también se logra con cualquier anticonceptivo combinado oral o con el parche y anillo anticonceptivos, tras la educación necesaria.

El empleo del ciclo extendido aumenta el riesgo de un sangrado inesperado, casi siempre en forma de goteo o spotting. Se puede instruir a la paciente a tolerarlo (cede de manera espontánea y no implica ninguna patología) o bien a hacer intervalos para disminuir la probabilidad de sangrar: intervalos programados para producir sangrado por deprivación, o intervalos si es necesario frente al spotting, los que nunca deben exceder los 7 días ni efectuarse antes de completar como mínimo 21 días seguidos con hormonas.

#### Omisión de comprimidos

Es habitual que haya olvido de pastillas pese a los esfuerzos efectuados, por lo que siempre se debe abarcar en la consejería qué hacer en estos

casos. Se debe indicar tomar el comprimido apenas se note la omisión, incluso si esto implica tomar dos pastillas al unísono. Las omisiones de mayor riesgo son las que provocan que el período libre de hormonas se alargue. Incluso en estos casos la indicación es continuar la toma agregando, en caso de que no se use de modo permanente, un método de barrera. La suspensión del método de anticoncepción para retomarlo en un ciclo posterior, conducta de amplia difusión, conlleva un riesgo mayor.

- **Anticonceptivos combinados de uso no oral:** inyectable mensual (Mesigyna®, Novafem®, Ciclofem®), anillo vaginal mensual (Nuvaring®, Circlet®), parche transdérmico semanal (Evra®). Si bien la administración no oral evita el primer paso hepático del combinado hormonal, las contraindicaciones y los riesgos de estos métodos son los mismos que en el caso de los comprimidos.
- **La administración esporádica no ha demostrado mejorar la adherencia:** las tasas de falla y de descontinuación son comparables a los anticonceptivos combinados orales. Las indicaciones de los anticonceptivos combinados no orales son, por tanto, mala tolerancia gástrica y preferencia de la usuaria; una de las razones para preferir estos métodos es que puede lograrse una mayor privacidad en su uso.

Con respecto a los inyectables mensuales, es relevante advertir a la usuaria que la alteración del sangrado es más frecuente que con el empleo de otros métodos hormonales combinados, ya sea goteo (spotting), alteración o ausencia del sangrado. Si este efecto no es advertido con anticipación, puede llevar a un abandono del método.

**Progestinas puras.** Aunque es inhabitual, existen adolescentes con contraindicación al uso de estrógenos, en que los métodos anticonceptivos hormonales libres de estrógenos pueden ser la mejor opción. La principal desventaja está

en que tienen un mal control del ciclo, lo que puede comprometer la adherencia.

- Comprimidos de administración diaria: se asocian a mayor actividad ovárica residual, por lo que se deben tomar en forma continua y tener especial cuidado con la hora de la toma. No son una elección frecuente en adolescentes.
- Progestinas de depósito inyectables: aplicación cada 12 semanas. Actualmente hay dos presentaciones disponibles: Depoprodason® (medroxiprogesterona acetato, 150 mg de administración intramuscular) y Sayana® (medroxiprogesterona acetato, 104 mg, ampolla subcutánea). Tanto su costo como efectividad y perfil de efectos secundarios son similares. La principal diferencia es que la presentación subcutánea permite la autoadministración de la ampolla.
- Implante subcutáneo: junto con el dispositivo intrauterino y la esterilización quirúrgica se trata del método anticonceptivo con menor tasa de fallas, en lo principal por la mínima dependencia de la voluntad de la usuaria. En la actualidad hay tres disponibles en Chile: Jadelle®, Simplant® e Implanon®. La inserción es realizada por un profesional capacitado en procedimiento ambulatorio. Al igual que en otros métodos anticonceptivos de progestinas puras son comunes las alteraciones de los flujos rojos, situación manejable con la consejería especializada.

Consideraciones relativas a la salud ósea de las usuarias. Los métodos anticonceptivos hormonales alteran el eje endocrino y podrían, por tanto, afectar la ganancia de la masa ósea, 50% de la cual se adquiere en la adolescencia. Los anticonceptivos combinados orales, con 30 mcg de etinilestradiol, no alteran la masa ósea normal en la adultez, siendo esto menos claro para los anticonceptivos combinados orales de menor dosificación. Las progestinas inhiben el eje sin suplementar de estrógenos con efecto de

osteosíntesis, efecto mayor en el caso del depo-prodasone, por su dosis supraterapéutica. Se observa, eso sí, una recuperación posterior a la suspensión del tratamiento. La recomendación actual es combinar su uso con suplementación de calcio e idealmente restringir el tiempo de utilización. Se debe considerar siempre el balance riesgo/beneficio, pues se trata de un riesgo potencial de menor masa ósea en la edad adulta versus un riesgo real de embarazo adolescente con todas las consecuencias ya mencionadas.

### **Anticoncepción intrauterina**

En términos históricos ha existido preocupación en cuanto a la utilización del dispositivo intrauterino (DIU) en adolescentes, principalmente en las nulíparas. Los argumentos eran las dimensiones uterinas reducidas, el cérvix cerrado y un potencial aumento en el riesgo de infecciones de transmisión sexual. A la luz de la nueva evidencia, estas aprensiones han quedado obsoletas y es posible incluir los dispositivos intrauterinos dentro de la oferta de los métodos anticonceptivos para adolescentes, independiente de su paridad (ver capítulo Anticoncepción reversible de larga duración). El hecho de ser un método reversible de larga duración y muy efectivo lo hace en especial recomendable en este grupo que suele desear retrasar la maternidad por varios años.

El dispositivo intrauterino medicado, al igual que los otros métodos anticonceptivos de progestinas puras, tiene un porcentaje importante de alteraciones del sangrado y amenorrea.

El dispositivo tipo T con cobre tiene un mecanismo de acción no hormonal, lo que lo hace aceptable para pacientes que tengan contraindicación de empleo de hormonas o que no deseen interferir con sus ciclos ovulatorios. La principal desventaja la constituye el aumento de sangrado y dolor menstrual. Además, en caso de ocurrir un embarazo, este tiene mayor riesgo de presentar una patología obstétrica. La usuaria debe estar informada de estos riesgos para tomar una decisión consciente y para buscar asistencia médica en caso necesario.

**Cambio de método.** Puede ocurrir que, pese a una consejería adecuada y a un buen funcionamiento del método anticonceptivo, la usuaria desee un cambio de método. Hay que evitar las descontinuaciones impulsivas que dejen a la paciente desprotegida. Desde la primera consulta se debe reforzar que la conducta correcta es continuar utilizando el método anticonceptivo hasta la consulta y efectuar un plan conjunto. La única excepción sería la indicación médica de suspensión inmediata ante un efecto secundario importante. También se debe poner énfasis en que los métodos anticonceptivos solo protegen mientras son bien utilizados y, por ende, el retorno a la fertilidad puede ser inmediato al suspender su uso y, por tanto, se debe emplear un método de barrera.

## **SITUACIONES ESPECIALES**

**Beneficios extraconceptivos de los anticonceptivos orales.** Puede ocurrir que el motivo primario de la consulta sea buscar solución para un trastorno como el acné, la dismenorrea o la irregularidad menstrual, con la consiguiente indicación de anticonceptivo oral. Al respecto es necesario destacar dos puntos: por una parte, debe explorarse una búsqueda oculta de anticoncepción por parte de la adolescente. Es fundamental hacer esto de manera dirigida y confidencial para orientar respecto a la prevención correcta de un embarazo o de una infección de transmisión sexual. Por otra parte, en caso de iniciarse la toma de anticonceptivos orales por motivos no anticonceptivos, asesorar (respetando el grado de madurez de la paciente) con respecto a la vivencia sana de la sexualidad y dejar la invitación abierta a consultar, de modo confidencial si fuera necesario, en el momento que esta se haya iniciado o parezca próxima.

**Identidad sexual poco clara o conductas discordantes.** La adolescencia es una etapa de experimentación y de búsqueda de identidad. En este sentido, es de suma importancia transmitir

a los pacientes que son sus propias conductas las que requieren medidas de protección. Por ejemplo, una joven puede considerar que no requiere anticoncepción por definirse como lesbiana, pero puede tener encuentros sexuales con hombres a modo de experimentación. Conviene hacer preguntas abiertas y evitar juicios valóricos de las conductas indagadas. Recordar siempre que la prevención de las infecciones de transmisión sexual es importante en las personas que tengan contacto con miembros de cualquier género y que las distintas conductas sexuales tienen diferentes estrategias preventivas. Además, la consulta ofrece una oportunidad para acoger las dificultades que el/la adolescente pueda vivir debido al proceso y a las dificultades sociales que enfrentan.

**Obesidad.** El aumento de la malnutrición por exceso abarca todas las edades, incluida la adolescencia. Además, en este grupo representa un mayor riesgo de actividad sexual desprotegida, atribuible principalmente a trastornos anímicos y de autoestima, factores de reconocida influencia en la continuidad de los tratamientos, y que igual se deben identificar para ser acogidos y eventualmente tratados. La evidencia muestra que esta menor adherencia, y no el peso, sería el principal factor responsable de la mayor tasa de falla de los anticonceptivos en este grupo de pacientes.

No hay evidencia que desaconseje el uso de ningún método anticonceptivo en pacientes obesas, ya sea por disminución de la efectividad ni por los riesgos asociados. Si bien el peso elevado conlleva un mayor riesgo de trombosis y de patologías crónicas, el análisis riesgo/beneficio al considerar un embarazo suele ser favorable al empleo de la anticoncepción. En caso de haber una patología crónica asociada, utilizar los criterios de elegibilidad de la OMS.

**Adolescentes con déficit cognitivo.** Es un hecho conocido y lamentable que las personas con déficit cognitivo tienen mayor riesgo de abuso sexual. Se debe poner énfasis en que el embarazo

es solo uno de los riesgos a los que la paciente está expuesta, por lo que la utilización de un método anticonceptivo, si bien no aumenta el riesgo de abuso, tampoco lo disminuye. Se debe evitar generar una sensación de falsa seguridad que pudiera dejar a estos adolescentes más vulnerables. Es de suma importancia, con o sin empleo de métodos anticonceptivos, extremar los cuidados, evitando situaciones de riesgo y evaluando los signos de alarma. En caso de adolescentes con capacidad de tener sexualidad consentida, las indicaciones de anticoncepción no difieren de otros usuarios. Se debe adecuar la consejería y la confidencialidad, cuyo derecho no se pierde, al grado de comprensión del adolescente en cuestión e involucrar al cuidador en la medida necesaria. Esto se verá en profundidad en el capítulo de anticoncepción en discapacidad.

**Anticoncepción de emergencia.** La solicitud de anticoncepción de emergencia (AE) es de gran utilidad para pesquisar la población en riesgo de embarazo y se debe aprovechar para indicar otro método anticonceptivo, explicando que la anticoncepción de emergencia es de modo significativo menos efectiva que otros esquemas. Se puede iniciar el nuevo régimen en forma inmediata, con la indicación de descartar el embarazo en caso de no presentarse el sangrado esperado. Lamentablemente esto no suele implementarse, con el riesgo consiguiente de mantenerse la adolescente en riesgo de embarazo. Es importante recalcar que, como ya se mencionó, en caso de embarazo no hay potencial abortivo ni teratogénico por parte de la anticoncepción de emergencia ni del nuevo esquema indicado.

En Chile, en la actualidad se vende con receta médica y se distribuye en servicios de urgencia. El esquema más conocido es el levonorgestrel en dosis de 150 mg, en toma única o en dos tomas de 75 mg cada comprimido separados por 12 horas. Es por lo general bien tolerado y no tiene contraindicaciones médicas.

Aunque existen estimaciones del riesgo de embarazo según el día del ciclo en que ocurrió

el coito de riesgo, parece más prudente indicar anticoncepción de emergencia a cualquier mujer que lo solicite frente a la actividad sexual desprotegida, en especial en adolescentes, dada la dificultad para estimar los días fértiles. Si bien la anticoncepción de emergencia es conocida popularmente como la “píldora del día después”, se ha demostrado su efectividad, y por tanto debe indicarse, hasta 120 horas después del contacto sexual, aunque su efecto decrece.

Tradicionalmente ha habido controversia sobre la capacidad abortiva de este método anticonceptivo, aunque la evidencia desarrollada en la última década es clara en demostrar que su acción es preovulatoria y, por tanto, no impide la implantación de un embrión ya concebido.

Otros esquemas, como el método Yuzpe (combinación de anticonceptivos orales con levonorgestrel para lograr la dosis adecuada) o el uso de fármacos antiinflamatorios (meloxicam 30 mg diarios por 5 días) tendrían efectividad menor que emplear levonorgestrel exclusivo, por lo que estarían recomendados en caso de requerirse una anticoncepción de emergencia y no haber disponibilidad del esquema tradicional. No hay claridad en cuanto a si la combinación de esquemas mejora la efectividad anticonceptiva. Otros fármacos, como ulipristal y mifepristona, están prohibidos en Chile por su capacidad abortiva.

**Esterilización quirúrgica.** Para acceder a la esterilización, la legislación chilena exige ser mayor de 18 años y solicitarlo en forma libre. Este método debe plantearse solo frente al deseo de un cese definitivo de la fertilidad; si bien hay opciones de un embarazo posterior, se trata de procedimientos costosos y de éxito limitado. Uno de los principales predictores de arrepentimiento posterior es la edad al momento de la cirugía, por lo tanto no es una opción recomendable en población adolescente.

Hay situaciones excepcionales que pueden llevar a terceros a plantear la esterilización de una adolescente; por ejemplo, pacientes con deficiencia mental o una enfermedad crónica que

contraindique el embarazo. Ante esta situación se debe informar que la cirugía está contemplada solo para mayores de edad, transmitiendo que existen múltiples opciones de anticonceptivos reversibles, seguros y de larga duración.

En caso de una esterilización por solicitud de terceros en menores de edad se debe esperar hasta los 18 años y certificar la falta de discernimiento de la paciente, rigiéndose por el decreto 570 que aprueba el reglamento para la internación de las personas con enfermedades mentales vigente desde el año 2000.

## CONCLUSIONES

Es fundamental comprender las características de los adolescentes y su aproximación frente a la vivencia de la sexualidad para efectuar una atención que sea útil en cuanto a prevenir embarazos y transmisión de infecciones sexuales.

Si bien la confidencialidad en la atención de una adolescente está garantizada por ley y es una premisa ética a la cual se debe adherir, siempre será preferible que una adolescente cuente con un adulto de confianza y de referencia y se debe orientar al respecto, dejando claro que esto en ningún caso va a condicionar la continuidad de la atención en los términos planteados.

Dadas las características de la sexualidad adolescente y la gravedad que implica un embarazo en esta etapa de la vida, se deben optimizar los esfuerzos para evitar las gestaciones no deseadas. Por tanto, la indicación de anticoncepción será siempre que haya iniciación o riesgo de iniciar la actividad sexual. Sin desmedro de esto, es de suma importancia explorar las motivaciones de una adolescente a comenzar de manera precoz su vida sexual, explorar si puede estar siendo víctima de abuso o coerción, y validar su auto-determinación para diferir la actividad sexual, incluso si ya la ha iniciado. Asimismo, es de suma importancia hacer un esfuerzo transversal que involucre a los distintos ámbitos que tienen relación con los adolescentes: educación, padres, salud primaria, etcétera. Especial esfuerzo se

debe realizar en pesquisar a jóvenes expuestos a embarazo e infecciones de transmisión sexual; recordar que por la naturaleza impulsiva y la sensación omnipotente propios del adolescente es frecuente que no se sientan en riesgo y, por tanto, no busquen ayuda ni asesoría.

Debido a la mayor frecuencia de uso inconsistente y abandono de los métodos anticonceptivos en este grupo etario, es recomendable tener como primera opción el uso de anticoncepción reversible de larga duración, tal como recomienda actualmente la ACOG. Independiente del método elegido, siempre se debe indicar la doble protección con condón para prevenir la transmisión de infecciones en adolescentes sexualmente activos.

En caso de optarse por la anticoncepción oral, la combinación más recomendable sigue siendo etinilestradiol + levonorgestrel, por la mayor seguridad cardiovascular y ósea, el buen control de ciclo, el bajo costo y la amplia disponibilidad.

Tanto el *quick start* como el ciclo extendido son opciones válidas para optimizar la adherencia y otorgar mayor comodidad a la paciente.

Aunque en las pacientes jóvenes es infrecuente la existencia de comorbilidades y uso de medicamentos crónicos, se deben conocer las interacciones farmacológicas y contraindicaciones de los distintos métodos anticonceptivos, para no comprometer la salud de la usuaria ni la efectividad del método.

Es muy importante recordar que el esfuerzo por disminuir el embarazo temprano no está dado solo por la indicación de un buen anticonceptivo, sino que, además, por el esfuerzo transversal de los distintos actores que tienen un rol en el desarrollo de los adolescentes, para abrir espacios de atención amigable para ellos, donde se garantice un acceso oportuno, confidencialidad y atención de profesionales capacitados. De esto depende, en gran medida, que se optimice su pronóstico tanto médico como psicosocial.

### Lecturas recomendadas

- Anderson FD, Gibbons W, Portman D. Safety and efficacy of an extended-regimen oral contraceptive utilizing continuous low-dose ethinyl estradiol. *Contraception*. 2006; 73: 229-234.
- Agostino H, Di Meglio G. Low-dose oral contraceptives in adolescents: how low can you go? *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010 Aug; 23 (4): 195-201.
- Archer DF, Jensen JT, Johnson JV, Borisute H, Grubb GS, Constantine GD. Evaluation of a continuous regimen of levonorgestrel/ethinyl estradiol: phase 3 study results. *Contraception*. 2006 Dec; 74 (6): 439-445.
- Autonomía del menor maduro en su salud reproductiva. *Index Enferm*. 2006, 15 (54).
- Baerwald AR, Olatunbosun OA, Pierson RA. Effects of oral contraceptives administered at defined stages of ovarian follicular development. *Fertil Steril*. 2006; 86 (1): 27-35.
- Berlan, Corliss HL, Field AE, Goodman E, Austin SB. Sexual orientation and bullying among adolescents in the growing up today study. *Journal of Adolescent Health*. 2010; 46: 366-371.
- Bracken MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol*. 1990; 76 (3 Pt 2): 552-557.
- Brahmi D, Curtis KM. When can a woman start combined hormonal contraceptives (CHCs)? A systematic review. *Contraception*. 2013; 87 (5): 524-538.
- Cates W Jr, Steiner MJ. Dual protection against unintended pregnancy and sexually transmitted infections: what is the best contraceptive approach? *Sex Transm Dis*. 2002; 29 (3): 168.
- Chandra-Mouli V, Camacho A, Michaud P. WHO Guidelines on Preventing Early Pregnancy and Poor Reproductive Outcomes Among Adolescents in Developing Countries. *Journal of Adolescent Health*. 2013; 52: 517-e522.
- Cromer BA, Scholes D, Berenson A, Cundy T, Clark MK, Kaunitz AM; Society for Adolescent Medicine. Depot medroxyprogesterone acetate and bone mineral density in adolescents-the Black Box Warning: a Position Paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health*. 2006; 39 (2): 296-301.

- Croxatto HB, Ortiz ME, Müller AL. Mechanisms of action of emergency contraception. *Steroids.* 2003 Nov; 68 (10-13): 1095-1098.
- Davis AR, Kroll R, Soltes B, Zhang N, Grubb GS, Constantine GD. Occurrence of menses or pregnancy after cessation of a continuous oral contraceptive. *Fertil Steril.* 2008; 89 (5): 1059-1063.
- Dir AL, Coskunpinar A, Cyders MA. A meta-analytic review of the relationship between adolescent risky sexual behavior and impulsivity across gender, age and race. *Clin Psychol Rev.* 2014 Sep 16; 34 (7): 551-562.
- Dude A, Neustadt A, Martins S, Gilliam M. Use of withdrawal and unintended pregnancy among females 15-24 years of age. *Obstet Gynecol.* 2013; 122: 595-600.
- Estadísticas vitales Chile 2011, Instituto Nacional de Estadísticas.
- Fedorowicz AR, Hellerstedt WL, Schreiner PJ, Bolland JM. Associations of adolescent hopelessness and self-worth with pregnancy attempts and pregnancy desire. *Am J Public Health.* 2014; 104 (8): e133-e140.
- Francis J, Malbon K, Braun-Courville D, Lourdes LO, Santelli J. Ambivalence about pregnancy and its association with symptoms of depression in adolescent females initiating contraception. *J Adolesc Health.* 2014 Sep 4. pii: S1054-139X(14)00281-X. doi: 10.1016/j.jadohealth.2014.07.002. Epub ahead of print.
- Freundl G, Sivin I, Batár I. State-of-the-art of non-hormonal methods of contraception: IV. Natural family planning. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2010; 15 (2): 113.
- Gallo MF, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. Non-latex versus latex male condoms for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25; (1): CD003550.
- Ganchimeg T, Ota E, Morisaki N, Laopaiboon M et al. Pregnancy and childbirth outcomes among adolescent mothers: a World Health Organization multicountry study *BJOG.* 2014.
- Greydanus DE, Pratt HD, Patel DR. Concepts of contraception for adolescent and young adult women with chronic illness and disability. *Dis Mon.* 2012 May; 58 (5): 258-320.
- Grimes DA, Shields WC. Family planning for obese women: challenges and opportunities. *Contraception.* 2005; 72 (1):1-14.
- Halperin DT, Steiner MJ, Cassell MM, Green EC, Hearst N, Kirby D, Gayle HD, Cates W. The time has come for common ground on preventing sexual transmission of HIV. *Lancet.* 2004; 364 (9449): 1913.
- Harel Z, Johnson CC, Gold MA, Cromer B, Peterson E, Burkman R et al. Recovery of bone mineral density in adolescents following the use of depot medroxyprogesterone acetate contraceptive injections. *Contraception.* 2010 Apr; 81 (4): 281-291.
- Harrison ME, Weinstangel H, Dalziel N, Moreau KA. Collaborative outreach clinic for pregnant youth and adolescent mothers: Description of a pilot clinic and its patients. *Paediatr Child Health.* 2014; 19 (5): 247-250.
- Harvey SM, Henderson JT, Branch MR. Protecting against both pregnancy and disease: predictors of dual method use among a sample of women. *Women Health.* 2004; 39 (1): 25-43.
- Hillard PJ. Practical tips for intrauterine devices use in adolescents. *J Adolesc Health.* 2013; 52 (4 Suppl): S40-S46.
- Hugon-Rodin J, Gompel A, Plu-Bureau G. Mechanisms in Endocrinology: Epidemiology of hormonal contraceptives related thromboembolism. *Eur J Endocrinol.* 2014 Jul 10. pii: EJE-14-0527. [Epub ahead of print].
- Jaccard J, Levitz N. Counseling adolescents about contraception: towards the development of an evidence-based protocol for contraceptive counselors. *Journal of Adolescent Health.* 2013; 52: S6e-S13.
- Jesam C, Salvatierra AM, Schwartz JL, Croxatto HB. Suppression of follicular rupture with meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor: potential for emergency contraception. *Human Reproduction.* 2010; 25 (2): 368-373.
- Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. *Contraception.* 2006 Jun; 73 (6): 566-570.
- Leal I, Molina T, Troncoso P, Leyton C, Lüttges C. Conocimientos y práctica clínica de los proveedores de atención primaria para la prevención del embarazo adolescente dentro del marco legal. Estudio FONIS, 2014.

- Lopez LM, Newmann SJ, Grimes DA, Nanda K, Schulz KF. Immediate start of hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12; 12: CD006260.
- Mann JR, Stine CC, Vessey J. The role of disease-specific infectivity and number of disease exposures on long-term effectiveness of the latex condom. *Sex Transm Dis.* 2002 Jun; 29 (6): 344-349.
- Massai MR, Forcelledo ML, Brache V, Tejada AS, Salvatierra AM, Reyes MV, Alvarez F, Faúndes A, Croxatto HB. Does meloxicam increase the incidence of anovulation induced by single administration of levonorgestrel in emergency contraception? A pilot study. *Hum Reprod.* 2007 Feb; 22 (2): 434-439.
- McCracken KA, Loveless M. Teen pregnancy: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014; 26 (5): 355-359.
- Mohllajee AP, Curtis KM, Morrow B, Marchbanks PA. Pregnancy intention and its relationship to birth and maternal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2007; 109 (3): 678-686.
- Molina RC, Sandoval JZ, Montero AV, Oyarzún PG, Molina TG, González EA. Comparative performance of combined injectable contraceptive (50 mg norethisterone enanthate plus 5mg estradiol valerate) and combined oral contraceptive (0.15 mg levonorgestrel plus 0.03 mg ethinyl estradiol) in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009 Feb; 22 (1): 25-31.
- Murthy AS, Creinin MD, Harwood B, Schreiber CA. Same-day initiation of the transdermal hormonal delivery system (contraceptive patch) versus traditional initiation methods. *Contraception.* 2005; 72 (5): 333-336.
- Nelson AL, Katz T. Initiation and continuation rates seen in 2-year experience with same day injections of DMPA. *Contraception.* 2007 Feb; (2): 84-87.
- Noé G, Croxatto HB, Salvatierra AM, Reyes V, Villaruel C et al. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception.* 2011; 84 (5): 486-492.
- Oakley D, Sereika S, Bogue EL. Oral contraceptive pill use after an initial visit to a family planning clinic. *Fam Plann Perspect.* 1991; 23 (4): 150-154.
- O'Brien SH. Contraception-related venous thromboembolism in adolescents. *Semin Thromb Hemost.* 2014 Feb; 40 (1): 66-71.
- Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb; 27 (1): 25-34.
- Recommendations for promoting the health and well-being of lesbian, gay, bisexual, and transgender adolescents: a position paper of the Society for Adolescent Health and Medicine Society for Adolescent Health and Medicine. *Journal of Adolescent Health.* 2013; 52: e506-e510.
- Roter DL, Hall JA, Merisca R, Nordstrom B, Cretin D, Svarstad B. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. *Med Care.* 1998 Aug; 36 (8): 1138-1161.
- Safran DG, Taira DA, Rogers WH, Kosinski M, Ware JE, Tarlov AR. Linking primary care performance to outcomes of care. *J Fam Pract.* 1998 Sep; 47 (3): 213-220.
- Schafer JE, Osborne LM, Davis AR, Westhoff C. Acceptability and satisfaction using quick start with the contraceptive vaginal ring versus an oral contraceptive. *Contraception.* 2006; 73 (5): 488-492.
- Schwartz JL, Creinin MD, Pymar HC, Reid L. Predicting risk of ovulation in new start oral contraceptive users. *Obstet Gynecol.* 2002; 99 (2): 177-182.
- Simpson J, Craik J, Melvin L. Quick starting contraception after emergency contraception: have clinical guidelines made a difference? *Fam Plann Reprod Health Care.* 2014 Jul; 40 (3): 184-189.
- Situación actual del embarazo adolescente en Chile, documento Ministerio de Salud, 2013.
- Stidham Hal K, Moreau C, Trussell J, Barber J. Role of young women's depression and stress symptoms in their weekly use and nonuse of contraceptive methods. *Journal of Adolescent Health.* 2013; 53: e241-e248.
- Sulak PJ, Kuehl TJ, Coffee A, Willis S. Prospective analysis of occurrence and management of breakthrough bleeding during an extended oral contraceptive regimen. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Oct; 195 (4): 935-941.
- Thomin A, Keller V, Daraï E, Chabbert-Buffet N. Consequences of emergency contraceptives: the adverse effects. *Expert Opin Drug Saf.* 2014 Jul; 13 (7): 893-902.
- VI Encuesta Nacional de la Juventud, Injuv 2009.
- Waller DK, Gallaway MS, Taylor LG, Ramadhani TA, Canfield MA et al. Use of oral contraceptives in

- pregnancy and major structural birth defects in offspring. *Epidemiology*. 2010; 21 (2): 232-239.
- Whiteman MK, Tyler CP, Folger SG, Gaffield ME, Curtis KM. When can a woman have an intrauterine device inserted? A systematic review. *Contraception*. 2013; 87 (5): 666-673.
- Whitaker AK, Sisco KM, Tomlinson AN, Dude AM, Martins SL. Use of the intrauterine device among adolescent and young adult women in the United States from 2002 to 2010. *J Adolesc Health*. 2013; 53 (3): 401-406.
- Wilcox LS, Chu SY, Eaker ED, Zeger SL, Peterson HB. Risk factors for regret after tubal sterilization: 5 years of follow-up in a prospective study. *Fertil Steril*. 1991; 55 (5): 927-933.
- Winner B, Peipert JF, Zhao Q, Buckel C, Madden T, Allsworth JE, Secura GM. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1998-2007.

## Capítulo 56

# MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS DE LARGA DURACIÓN EN ADOLESCENTES

CAROLINA GONZÁLEZ R.

El método de anticoncepción reversible de larga duración (LARC, acrónimo del inglés que significa *long acting reversible contraception*) involucra dos tipos de anticonceptivos: los implantes anticonceptivos de etonogestrel y los dispositivos intrauterinos (DIU), ya sea medicado o no.

En el contexto de la adolescencia adquieren una importancia fundamental, porque existen varios datos que establecen que estos métodos son los más eficaces para la disminución de los embarazos.

Según la VI Encuesta Nacional de la Juventud, 50% de los adolescentes entre los 15 y 19 años ya ha iniciado su actividad sexual. En esta misma encuesta se revela que la edad promedio es alrededor de los 17 años, sin grandes diferencias entre los distintos niveles socioeconómicos (NSE). Sí es importante para este capítulo destacar que hay grandes diferencias en el porcentaje de uso de anticonceptivos en la primera relación sexual según el nivel socioeconómico, siendo los niveles más desprovistos, los más vulnerables, porque, a menor ingreso, menos uso. Esto se ve reflejado además en la lamentable cifra en los cerca de 34.000 nacimientos de adolescentes, que conforma 14,42% del total de nacimientos en nuestro país. Más grave aún, este porcentaje incluye la lamentable cifra de 874 nacidos vivos en menores de 14 años en el 2012, cifra que si bien es cierto ha descendido en el período 2010-2012, se ha mantenido cercano a mil en el último tiempo.

Las características de la sexualidad adolescente transforman a estos en un grupo con necesidades especiales. La falta de percepción de riesgo, impulsividad, coito inesperado, falta de información, mitos y creencias, carencia y limitaciones en el acceso a los métodos anticonceptivos (MAC), falta de educación sexual y conductas de riesgo asociadas, como lo son el consumo de alcohol o drogas, hacen que los adolescentes tengan menores tasas de cumplimiento del uso de anticonceptivos, con olvidos y fallas frecuentes. Además, después de un año de utilización, el abandono de los anticonceptivos de este grupo etario es más alto que el de las adultas para la anticoncepción hormonal oral, parches, acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) y anillo vaginal, no alcanzando siquiera 50% de continuidad. Esto se debe justamente a las características de la sexualidad adolescente mencionadas con anterioridad.

Sin embargo, existe un grupo de anticonceptivos donde las tasas de continuidad al año son mucho mayores tanto en adolescentes como en adultas. Este es el grupo conocido como anticoncepción reversible de larga duración. Según los mismos criterios de elegibilidad de la OMS citados antes, tanto los implantes subdérmicos como los dispositivos intrauterinos son de alta continuidad entre las mujeres adultas y las adolescentes, estando en cifras de 78-84 por cada 100/mujeres año, comparable a 76 a 84 para las adolescentes (Tabla 56-1).

**Tabla 56-1.** Continuidad al año de los diferentes métodos de planificación

Método	Uso típico* (%)	Uso perfecto* (%)	Continuidad	Continuidad adolescente
Sin método	85	85		
Coito interrumpido	27	4	43	?
Condón	15	2	53	?
ACO/POP	8	0,3	68	47
Parche	8	0,3	68	41
Anillo	8	0,3	68	31
AMPD	3	0,3	56	47
Inyectable comb.	3	0,05	56	–
T de cobre	0,8	0,6	78	76
DIU-LNG (Mirena)	0,2	0,2	80	82
Implante	0,05	0,05	84	81
Esterilización femenina	0,5	0,5	100	–
Esterilización masculina	0,15	0,10	100	–

\* OMS 2009 Criterios de elegibilidad/CDC 2013.

Fuente: Tang JH, Lopez LM, Mody S, Grimes DA Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:CD009805.

Considerando estas cifras, no es poco razonable pensar que la anticoncepción reversible de larga duración podría ser el método más efectivo en la adolescencia no solo porque logran una alta efectividad, sino que también porque la aceptabilidad y adherencia de las adolescentes al método es mayor.

Además, se encuentran en categoría 1 y 2 en nulíparas y menores de 18 años de los criterios de elegibilidad, lo que los hace aceptables en la adolescencia, donde los beneficios siempre superarán a los riesgos. Es importante mencionar que los que están en categoría 2, es decir, los beneficios superan a los riesgos, solo es por la falta de estudios hechos en este grupo de pacientes, lo que todavía no entrega una evidencia sustentable.

En esa misma línea aparece un gran estudio hecho por la Universidad de Wisconsin (LARC

first), desde el 2007 al 2010, en que se investigó un total de casi 10.000 pacientes, llamado CHOICE Study. La fortaleza de este estudio es tener a un grupo de adolescentes y mujeres jóvenes a las cuales se les entregaba anticoncepción gratuita. En todos los grupos etarios, 75% de las elecciones de anticoncepción fue un implante o un dispositivo intrauterino, medicado o no. Se estudió la población sobre los 14 años, englobando dos grupos: entre 14 y 17 años y entre 18 y 20 años. Solo se solicitaba el asentimiento en caso de menores de 18. Las primeras observaciones en adolescentes se producen en el primer grupo en los que el método más elegido fue un implante subdérmico (50%), seguido casi en partes iguales por los dispositivos intrauterinos y luego, los anillos, píldoras parches o inyectables (PPAI). Entre los 18 y los 20 años, la elección más frecuente fue

un dispositivo intrauterino, seguido de parches, píldoras, anillos, inyección. Los menos comunes (25%) fue el implante subdérmico.

Desde el CHOICE ha habido múltiples derivaciones de este: aceptabilidad, continuidad, eficacia, prevención del segundo embarazo en adolescentes, prevención de aborto, etcétera. Asimismo, ha aparecido una página web para el incentivo del uso de la anticoncepción reversible de larga duración entre la población, la cual incluye desde información y capacitación de los profesionales hasta las estadísticas obtenidas e información para los pacientes. Además, hace referencia de cómo capacitar a los profesionales de la salud mediante trípticos informativos, vídeos en *YouTube*, entre otros, los cuales han sido muy útiles para la difusión de los mismos.

En este estudio, uno de los más importantes en lo que se refiere a la anticoncepción reversible de larga duración, se analiza asimismo la continuidad de cada uno de los métodos a 12 meses. La continuidad de estos fue mucho mayor en todas las edades, manteniéndose a los 12 meses por sobre 80%. Más aún, las adolescentes entre los 14 y 19 años tienen 30% más de probabilidad de descontinuación de los otros métodos si se compara con todos los otros grupos de edad.

Sin ir más lejos, Winner, en una publicación acerca de la efectividad de la anticoncepción reversible de larga duración en la Revista de Medicina de Nueva Inglaterra (NEJM, por sus siglas en inglés), muestra los embarazos no planificados de esta cohorte en un total de tres años de observación. Se divide en tres grupos: parches, píldoras, anillos, inyectable de depósito y anticoncepción reversible de larga duración. Aquí se ve como en los tres años de uso el grupo que más falla es el primero. Pero lo importante a destacar es que el uso de la anticoncepción reversible de larga duración es 22 veces más seguro que aquel. Esta observación debe ser considerada en cualquier grupo etario al momento de realizar una conserjería en anticoncepción, en

especial en la adolescencia donde los embarazos no planificados tienen grandes consecuencias a todo nivel en el futuro de esas mujeres.

Habiendo notado esto, la autora establece la curva de falla del método. Ahí los separa en dos grupos: uno mayor de 21 años y otro menor de 21 años, intentando reflejar las pacientes que abandonan su método y se exponen al embarazo no planificado. El grupo de mujeres que usaron la anticoncepción reversible de larga duración tuvo tasas de falla similares en los dos grupos y, como se mencionó con anterioridad, muy bajas. La gran diferencia se produce especialmente en el grupo que tiene menos de 21 años y que usa anticonceptivos orales, parches o anillos. Ahí la curva se separa, fallando dos veces más en las menores de 21 años que en las mayores. De nuevo se repite que el grupo de mayor riesgo de embarazo no planificado y falla de método es la mujer más joven.

En 2011, Mestad publica la aceptabilidad de los métodos de anticoncepción reversible de larga duración en las adolescentes de la cohorte de CHOICE. Del total de mujeres reclutadas, 70% lo usó. En el grupo de 14-17 años, 69% lo utilizó, mientras que en el grupo de 18-20 años, fue 61%. De las usuarias de 14-17 años, 63% empleó implante, en cambio en las de 18 a 20 años 71% usó un dispositivo intrauterino. De esto podemos desprender que son bastante aceptados por las adolescentes en general, habiendo una mayor preferencia por el implante en las adolescentes de 17 o menos y del dispositivo intrauterino en las mayores de 18. De estas, 82% se sentía satisfecha con su método.

Entonces, con los datos anteriores, podríamos decir que el aumento del uso de la anticoncepción reversible de larga duración no solo es seguro, sino que igual tiene la posibilidad de lograr la disminución en las tasas de embarazo en la adolescencia, dado los altos porcentajes de efectividad, continuidad y satisfacción de estos.

## IMPLANTES SUBDÉRMICOS

Tal como se ha visto antes, la continuidad del uso en las adolescentes en métodos de larga duración ya es conocida y poco discutida.

Los estudios realizados en nuestro país en adolescentes entre los 13 y los 19 años han mostrado una descontinuación bastante baja. La gran fortaleza de esta investigación es que es población nacional y además el mayor porcentaje de usuarias es nulípara. De 105 pacientes, solo 12 tuvieron una remoción precoz del implante, de las cuales 7 fue por alguna reacción adversa.

Asimismo es muy relevante destacar que no solo es una excelente herramienta de control de natalidad, sino que igual es una opción fundamental en el caso de la prevención del segundo embarazo en la adolescencia, lo cual es un objetivo sanitario en nuestro país.

En un estudio australiano se comparó la aceptabilidad y la probabilidad de un segundo embarazo adolescente entre las usuarias de Implanon y otros métodos anticonceptivos como píldoras de acetato de medroxiprogesterona de depósito. El grupo usuarias de Implanon no solo tuvieron mayor continuidad a los 4 meses, sino que también los embarazos fueron menores y los que ocurrieron fueron más distanciados (se considera que en el grupo de los otros métodos hubo dos embarazos antes de las 6 semanas postparto).

Otra investigación de similares características habla de la inserción de Implanon en el puerperio inmediato. El estudio incluye 420 adolescentes de edad promedio de 18 años y los compara con otros métodos anticonceptivos usados desde la cuarta semana después del parto. Una de las cosas interesantes es que no solo la continuidad y aceptabilidad son mayores, sino que la ocurrencia de un segundo embarazo resultó ser muy efectiva, con 2,6% para este grupo y 18,6% para los otros métodos. Las razones de descontinuación en el grupo de Implanon tuvieron que ver con la alteración del patrón de sangrado.

Algunos datos interesantes resultan de los estudios acerca de los costos para el sistema de salud con la inserción de implantes contra la

ocurrencia de embarazo en la adolescencia, sea cuál sea su desenlace: nacimiento con cuidados del primer año de vida, costos asociados a complicaciones o abortos, etcétera. Si se comparan los costos generales, la inserción de un implante subdérmico tiene un valor cercano a los 700 dólares. Un parto vaginal con su control prenatal cuesta cerca de los 6.500 dólares y por cesárea 10.000 dólares, sin contar las complicaciones que pueden llegar a costos tan elevados como, por ejemplo, el embarazo ectópico que cuesta 24.000 dólares. Por lo tanto, las conclusiones de los autores hacen referencia que por cada dólar invertido en un implante inmediato, se ahorra para el sistema de salud 0,79 dólares al año de uso del implante, 3,64 dólares a los 24 meses y 6,5 dólares al tercer año, por lo que es obvio destacar el significativo ahorro para cualquier sistema de salud.

Pero sabemos que en términos ideales, la prevención del embarazo adolescente debe iniciarse con la prevención del primer embarazo. En estos casos, está claro que los implantes no son aún una herramienta masivamente disponible, dado el costo y la capacitación que debe tener el personal de salud en su inserción y remoción. No es raro que lo anterior nos haga seleccionar muy bien a las pacientes que serán candidatas a un implante. Algunos datos nuestros describieron cuál era el perfil de usuarias de Implanon en tres centros de Santiago correspondientes al sistema de salud pública. De un universo de casi 200 pacientes evaluamos cuáles eran las indicaciones médicas y psicosociales que hacían de estas pacientes una candidata privilegiada para la inserción de un implante. Dentro del área psicosocial se incluyen variedad de factores de riesgo como lo son el consumo problemático de alcohol y drogas, conflictos con la justicia, deserción escolar, comercio sexual. Dentro de las condiciones médicas, figuran las patologías de salud mental como depresión, intentos de suicidio, etcétera, condiciones neurológicas como retraso mental y epilepsia, cardiopatías, HIV y síndromes genéticos. Como el uso de la anticoncepción reversible de

larga duración es una recomendación masiva para todas las adolescentes, estos datos ayudan a buscar cuáles serían las mejores candidatas en casos de recursos limitados y en casos médicos con contraindicación de estrógenos o interacciones farmacológicas, donde los implantes tienen la gran fortaleza de tener escasas contraindicaciones.

Como cualquier método anticonceptivo, tiene algunas condiciones que a veces nos hace difícil decidir su empleo y manejo. La publicación de Xu y cols. derriba el mito que establece que la efectividad de los implantes es menor en pacientes con sobrepeso y obesas versus las pacientes de índice de masa corporal normal. Otra de las condiciones por la cual se restringe aún su uso, es el temor a los patrones de sangrados que puedan presentar las pacientes. Este temor no es carente de sustento, dado los datos de una revisión sobre los patrones de sangrado como causal de extracción precoz de un implante, que van desde el 0 al 22%.

Debe destacarse la alta aceptabilidad que tienen las pacientes con este método. Lo esencial en esto es una buena consejería. Además, sabemos que si bien los patrones de sangrados son imposibles de predecir, igual sabemos que el patrón más habitual es la amenorrea seguido del goteo o *spotting*.

Respecto al manejo de este tipo de sangrados, existe escasa evidencia acerca de los métodos efectivos para lograrlo. Una revisión realizada por Mansour, en 2011, muestra que el nivel de certeza para cada uno de los tratamientos descritos para el manejo de este tipo de sangrados es, a lo más, las recomendaciones de expertos. Estos incluyen antiinflamatorios no esteroidales, píldoras de progestina pura, anticonceptivos orales combinados y ácido tranexámico.

## DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS

Las ventajas de los dispositivos intrauterinos (DIU) son muy conocidos. En particular en este grupo etario, se han transformado en una de las mejores herramientas para la prevención del

primer y segundo embarazo para adolescentes. Para nulíparas y menores de 18 años, estos se encuentran en categoría 2, básicamente por la falta de evidencia que existía al momento de la última publicación el año 2009 de los criterios de elegibilidad. Esto ha provocado que los distintos actores de la salud sean aún algo reticentes en estas usuarias.

Existen barreras claras para el empleo de los dispositivos intrauterinos en las adolescentes y nulíparas, que proviene desde el personal de salud hasta el inconsciente colectivo. Los profesionales de esta área deben instruirse en la evidencia que existe para informar y derribar estos mitos desde sí mismos y extenderlos en una buena consejería.

### Mito 1: Dificultad en la inserción en nulíparas y adolescentes

Uno de los temores más comunes en el uso del dispositivo intrauterino en las adolescentes y nulíparas es la dificultad de inserción y las tasas de expulsión. La investigación brasileña de Bahamondes et al. comparó la dificultad de la inserción en nuligrávidas y multíparas, evaluando además si requirieron uso de dilatadores, misoprostol o ambos, o si existió una inserción fallida. Entre los resultados se observó que no hubo diferencias significativas en ambos grupos.

Asimismo, Swenson describe y compara el empleo de misoprostol como premedicación, no reportando diferencias en cuanto a dolor ni a las distintas terapias como la premedicación con antiinflamatorios no esteroidales, utilización o no de dilatadores, anestesia paracervical, tasas de expulsión, entre otros. De lo anterior podemos concluir que no existe mayor dificultad en la inserción de dispositivos en una nulípara ni en las adolescentes.

### Mito 2: Mayor dolor en la inserción

Estudios con datos chilenos compararon el dolor de la inserción de un dispositivo intrauterino (T de cobre) en pacientes multíparas versus nulíparas, a través del empleo de una escala visual análoga de 1 a 10 cm. El dolor fue

catalogado en 1,9 cm para multíparas y 2,7 cm en las nulíparas. Además, se utilizó con y sin ibuprofeno como premedicación, sin encontrar diferencias entre ambos grupos. Asimismo, hay una revisión de Allen en Cochrane del 2009, en la cual no se reporta ninguna evidencia de buen nivel para establecer las intervenciones efectivas para disminuir el dolor de la inserción tanto en nulíparas como multíparas.

### Mito 3: Proceso inflamatorio pelviano

En relación al uso del dispositivo intrauterino, se cree que en la adolescencia existe mayor riesgo de un proceso inflamatorio pelviano (PIP). Algunos estudios importantes han detectado que este riesgo se asocia a la mayor prevalencia de los menores de 25 años de tener una infección de transmisión sexual asociada al momento de la inserción.

Desde 1992 se sabe que el riesgo de realizar un proceso inflamatorio pelviano postinserción es a los 20 días, sin diferencias entre los dos grupos, pero que sí estaría relacionado con la prevalencia de una infección de transmisión sexual, por lo que en este grupo de pacientes se recomienda realizar el testeo de Chlamydia y gonorrea previo a la inserción.

### Mito 4: Mayor riesgo de expulsión

Los datos existentes respecto a la mayor tasa de expulsión son variados en sus números. En la población general usuaria de un dispositivo intrauterino la expulsión es alrededor del 0 al 5%. En nulíparas se han descrito números tan variables que van desde el 2% al 20% aproximado, pero la evidencia todavía es controversial, en que sea más probable la expulsión en este grupo. De hecho el estudio CHOICE mencionado refiere una tasa de expulsión en nulíparas de 2,5% y de 5% en multíparas.

Por último, los costos en salud también son interesantes de analizar para los dispositivos intrauterinos.

Por cada dólar que se invierte en anticonceptivos orales, se ahorra 4 dólares estimados en embarazos

no planificados por falla de método y sus consecuencias. Al hacer la misma comparación, para los dispositivos intrauterinos, cualquiera sea su tipo, se ahorran 7,24 dólares.

Otras barreras son causadas por los costos implicados y la falta de entrenamiento del personal de salud (la misma situación que para los implantes).

En todo caso, el 2014, el Colegio Estadounidense de Obstetricia y Ginecología (ACOG) ratificó la instrucción emitida el 2007 de recomendar su uso dentro de las primeras alternativas anticonceptivas para ofrecer.

### PUNTOS CLAVE

- La evidencia científica es clara en establecer que el uso de métodos de larga duración reversibles son aceptables y seguros en las adolescentes.
- Derribar las barreras en cuanto al uso de los LARCs , primero en los proveedores de salud, para poder otorgar una información clara a las adolescentes.
- Por esta razón es muy importante la reformulación en la consejería anticonceptiva , partiendo por los métodos más eficaces.
- Ojalá lograr un acceso igualitario y fácil para todas las pacientes, eliminando las barreras de costo y sesgos de cualquier tipo.

### Lecturas recomendadas

ACOG. Adolescents and long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. Committee Opinion N° 539. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. 2012; 120: 983-988.

Allen RH, Bartz D, Grimes DA, Hubacher D, O'Brien P. Interventions for pain with intrauterine device insertion. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. N°: CD007373.

Bahamondes MV, Hidalgo MM, Bahamondes L, Monteiro. Ease of insertion and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in nulligravidas. Contraception 84 (2011) Nov; 84 (5): e11-e16.

- Casey PM, Long ME, Marnach ML, Bury JE. Bleeding related to etonogestrel subdermal implant in a US population. *Contraception*. 2011 May; 83 (5): 426-430.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2010. Atlanta (GA): CDC; 2011. Available at: <http://www.cdc.gov/std/stats10/surv2010.pdf>. Retrieved June 29, 2012).
- Farley TM et al. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet*. 1992; 339: 785-788.
- González Roca C. Psychosocial issues and special medical conditions in adolescents: why we choose a contraceptive implant international. *Journal Gynecology & Obstetrics*. 2012; 119 (S3): S531-S867.
- González Roca C, Verges V, Leal I, Montero A. Use of contraceptive implant (implanon®) among chilean adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011; 24: e55-e72.
- Guazzelli CA, de Queiroz FT, Barbieri M, Torloni MR, de Araujo FF. Etonogestrel implant in postpartum adolescents: bleeding pattern, efficacy and discontinuation rate. *Contraception*. 2010 Sep; 82 (3): 256-259.
- Han L, Teal SB, Sheeder J et al. Preventing repeat pregnancy in adolescents: is immediate postpartum insertion of the contraceptive implant cost effective? *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 211: 24.e1-7.
- Hubacher D et al. Pain from copper intrauterine device insertion: randomized trial of prophylactic ibuprofen. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195: 1272-1277.
- Lewis LN, Doherty DA, Hickey M, Skinner SR. Implanon as a contraceptive choice for teenage mothers: a comparison of contraceptive choices, acceptability and repeat pregnancy. *Contraception*. 2010; 81: 421-426.
- Mansour D, Bahamondes L, Critchley H, Darney P, Fraser IS. The management of unacceptable bleeding patterns in etonogestrel-releasing contraceptive implant users. *Contraception*. 2011 Mar; 83 (3): 202-210.
- Mestad R, Secura G, Allsworth JE, Madden T et al. Acceptance of long-acting reversible contraceptive methods by adolescent participants in the Contraceptive CHOICE Project. *Contraception*. 2011; 84: 493-498.
- Minsal. Situación actual del embarazo adolescente en Chile. 2013.
- OMS. Criterios de elegibilidad de anticonceptivos. 2009.
- Rosenstock JR, Peipert JF, Madden T, Zhao Q, Secura GM. Continuation of reversible contraception in teenagers and young women. *Obstet Gynecol*. 2012 Dec; 120 (6): 1298-1305.
- Secura GM, Allsworth JE, Madden T, Mullersman JL, Peipert JF. The Contraceptive CHOICE Project: reducing barriers to long-acting reversible contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Aug; 203 (2):115.e1-7. <http://www.larcfirst.com/>
- Sexta Encuesta Nacional de la Juventud. <http://www.injuv.gob.cl/portal/publicaciones/sexta-encuesta-nacional-de-juventud/>
- Swenson C, Turok DK, Ward K, Jacobson JC, Dermish A. Self-administered misoprostol or placebo before intrauterine device insertion in nulliparous women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012 Aug; 120 (2 Pt 1): 341-347.
- Tang JH, Lopez LM, Mody S, Grimes DA. Hormonal and intrauterine methods for contraception for women aged 25 years and younger. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14; 11.
- Tocce KM, Sheeder JL, Teal SB. Rapid repeat pregnancy in adolescents: do immediate postpartum contraceptive implants make a difference? *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206: 481.e1-7.
- Winner B, Peipert JF, Zhao Q, Buckel C, Madden T et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1998-2007.
- Xu H, Wade J, Peipert J et al. Contraceptive failure rates of etonogestrel subdermal implants in overweight and obese women. *Obstet Gynecol*. 2012; 120: 21-26.

## Capítulo 57

# INDUCCIÓN DE LA PUBERTAD Y SUSTITUCIÓN HORMONAL EN EL HIPOGONADISMO

MARCELA MENÉNDEZ A.

## INTRODUCCIÓN

La pubertad es el período de transición entre la infancia y la edad adulta en el que se adquieren los caracteres sexuales secundarios, se produce el estirón puberal y el cierre de los cartílagos de crecimiento, logrando la talla adulta y la capacidad reproductiva.

En el hipogonadismo este proceso no ocurre y debe ser inducida la pubertad de manera farmacológica e intentar emular esta fase fisiológica. Una vez completado el proceso puberal se debe mantener la sustitución hormonal, con estrógeno y progesterona, de modo ideal hasta la edad normal de la menopausia.

## PUBERTAD NORMAL

El inicio de la pubertad está dado por la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, con la aparición de una pulsatilidad nocturna de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), con el consecuente aumento de la hormona luteinizante y estradiol al final de la noche, generando un ritmo circadiano.

Esta activación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario se manifiesta en términos clínicos con la aparición del botón mamario (telarquia), aceleración de la velocidad de crecimiento y los primeros cambios a nivel ecográfico del útero y ovarios.

La edad normal de la telarquia está entre los 8 y 13 años, con un promedio de 6 a 9 cm, y

guarda relación con una edad ósea de 11 años aproximados. La menarquia ocurre 2 a 3 años después de la telarquia, en torno a los 6 a 12 cm en promedio.

El útero pierde de manera progresiva su forma tubular prepupal y adquiere una forma piriforme, sobrepasa los 3,5 cm hasta llegar a los 6 a 8 cm del útero adulto y aparece una línea endometrial que se engruesa y llega hasta el fondo uterino.

## HIPOGONADISMO

En el hipogonadismo el ovario no cumple con su función endocrina, en lo principal secreción de estrógenos y progesterona, ya sea porque existe una ausencia o disminución severa de folículos (hipogonadismo primario, periférico o hipergonadotrófico con hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante altas) o porque el ovario no es estimulado por las gonadotrofinas, por una alteración a nivel hipofisario o hipotalámico (hipogonadismo hipogonadotrófico, secundario o central con hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante bajas o extrañamente normales).

El hipogonadismo puede ser congénito o adquirido, y este último permanente o transitario. Se manifiesta como ausencia de desarrollo puberal, pubertad detenida, amenorrea primaria o amenorrea secundaria (Tablas 57-1 y 57-2).

**Tabla 57-1.** Causas de hipogonadismo hipogonadotropo

Congénitas	Frecuentes	Síndrome de Turner
	Infrecuentes	Otras disgenesias gonadales Alteraciones congénitas del receptor de las gonadotropinas
Adquiridas	Frecuentes	Tóxicos gonadales: quimioterapia y radioterapia
	Infrecuentes	Ooforitis Falla ovárica prematura idiopática Galactosemia

**Tabla 57-2.** Causas de hipogonadismo hipogonadotropo

Causas hipotalámicas	Congénitas	Defectos migración neuronal (síndrome de Kallman)
	Adquiridas	Tumores, infecciones traumatismos
	Funcionales	Pérdida de peso Ejercicio intenso Estrés, depresión y otras patologías psiquiátricas Enfermedades sistémicas
Causas hipofisiarias	Congénitas	Panhipopituitarismo Déficit aislado de gonadotrofinas
	Adquiridas	Tumores (adenomas, craneofaringioma, otros)

## OBJETIVOS DE LA INDUCCIÓN PUBERAL

Entre los principales objetivos de la inducción puberal, se encuentran los siguientes:

- Obtener un desarrollo y mantención de los caracteres sexuales secundarios de manera armoniosa
- Promover un crecimiento uterino suficiente que permita un eventual embarazo
- Prevenir la osteoporosis y una patología cardiovascular
- Permitir una calidad de vida óptima desde el punto de vista psicológico y social
- No perjudicar la talla final
- Aportar otros beneficios de los estrógenos: piel, ánimo, desarrollo intelectual

## EDAD DE INICIO DE LA INDUCCIÓN PUBERAL

Se recomienda iniciar la inducción puberal entre los 12 y 13 años cronológicos o a los 11 años de edad ósea.

## ESTRÓGENOS

Tradicionalmente se han usado los estrógenos conjugados y el etinilestradiol, aunque en la actualidad se recomienda el 17-beta estradiol por múltiples razones. Primero, es el estrógeno natural más importante y potente. Segundo, en niñas que reciben un tratamiento estrogénico y hormona de crecimiento (como en el síndrome de Turner o el panhipopituitarismo), el etinilestradiol produce una disminución marcada de la síntesis

**Tabla 57-3.** Estrógenos, dosis de sustitución y dosis recomendada para iniciar la inducción

Estrógeno	Dosis de sustitución/día	Dosis recomendadas al inicio de la inducción/día (1/10 a 1/8 de la dosis de sustitución)
17 $\beta$ estradiol oral	2 mg 0,25 mg o 5 $\mu$ g/kg	
17 $\beta$ estradiol transdérmico	50-100 $\mu$ g	5-10 $\mu$ g
Estrógenos conjugados	1,25 mg	0,125 mg
Etinilestradiol	20-30 $\mu$ g	2 a 3 $\mu$ g

de IGF1 (factor de crecimiento mediado por GH). Este efecto es de menor grado si se usa 17-beta estradiol, en particular por vía transdérmica. Por último, se ha mostrado que el etinilestradiol y los estrógenos conjugados tienen mayor riesgo trombótico que el 17-beta estradiol.

La dosis inicial de estrógenos es fundamental y su efecto es bifásico: estimulan el crecimiento estatural en bajas dosis y son inhibidores del crecimiento a altas dosis (sobre 50 pmol/l), con un cierre precoz de los cartílagos de crecimiento, por lo que la dosis inicial debe corresponder a 1/8 a 1/10 de la dosis de sustitución (Tabla 57-3).

Existen diversos esquemas publicados que proponen un aumento escalonado del estrógeno, de modo de alcanzar la dosis de sustitución al cabo de 4 a 5 años.

La vía de administración también es un punto de debate. Con los estrógenos orales el hígado está expuesto a dosis suprafisiológicas que permiten obtener los niveles plasmáticos necesarios después del metabolismo hepático. En cambio, la vía transdérmica, ya sea como parches o gel, evita este primer paso hepático. Otras investigaciones han mostrado que ambas vías presentan diferencias que deben sopesarse al indicar la terapia. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que la mayoría de los estudios han sido realizados en mujeres postmenopáusicas y con dosis de sustitución hormonal.

Las principales diferencias, según la vía de administración de los estrógenos, están a nivel de:

- **Biodisponibilidad:** la biodisponibilidad del estradiol, administrado por vía transdérmica, es mucho mayor que por vía oral (35-50%, versus 5%) y los niveles plasmáticos son más constantes y estables en el tiempo.
- **Lípidos:** los estrógenos orales aumentan el HDL y disminuyen el LDL, pero incrementan los triglicéridos. Mientras que la vía transdérmica evita la hipertrigliceridemia, pero no tiene el efecto benéfico sobre el HDL y LDL.
- **Insulina y marcadores de la inflamación:** los estrógenos orales pueden aumentar la resistencia a la insulina y marcadores de la inflamación en mujeres con síndrome metabólico, y este efecto sería menor por la vía transdérmica.
- **Crecimiento estatural:** la inhibición de la síntesis de IGF1 es menor por vía transdérmica.
- **Crecimiento uterino:** en pacientes con síndrome de Turner se lograría un mayor crecimiento uterino vía transdérmica (faltan aún otros estudios).
- **Riesgo trombótico:** las investigaciones en menopausia sugieren que los estrógenos usados por vía transdérmica presentan menos riesgo trombótico que por vía oral.
- **Hueso:** algunos trabajos recientes en mujeres con anorexia nerviosa e hipogonadismo hipotalámico han mostrado que los estrógenos vía transdérmica tienen un mayor

efecto en la adquisición de masa ósea que la vía oral.

- En adolescentes el tratamiento por vía oral tendría una mayor adherencia.
- Solo los parches de última generación (tipo matriz) se pueden dividir.

Algunos estudios recientes han comparado 17-beta estradiol oral versus transdérmico en pacientes con síndrome de Turner y no han encontrado diferencias en la composición corporal, masa ósea, perfil lipídico, marcadores de la inflamación, insulina. Sin embargo, al usar la vía oral hay una disminución del IGF1 y un ambiente estrogénico menos fisiológico.

## PROGESTÁGENOS

Un progestágeno cíclico debe agregarse al tratamiento estrogénico con el fin de madurar y descamar el endometrio. Por lo habitual se inicia al cabo de 2 años de la inducción o si aparece antes el sangrado, 10 a 12 días al mes (o cada 3 meses). Se recomienda usar un progestágeno con efecto antiandrogénico como drospirenona 3 mg/día, dienogest 2 mg/d, clormadinona 2 mg/día, si están disponibles, u otras progestinas como la didrogestrona 10 mg/día, acetato de nomegestrol 5 mg/día, progesterona micronizada 200 mg/día o finalmente la medroxiprogesterona 10 mg/día (Tabla 57-4).

**Tabla 57-4.** Algunos esquemas publicados para el manejo del hipogonadismo

Vía	Esquema
Vía oral Dosis según peso (Van Pareren)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1<sup>er</sup> y 2<sup>do</sup> año: 5 mcg/kg/día (ej: 0,2 mg/ día en niña de 40 kg)</li> <li>• 3<sup>er</sup> año: 7,5 mcg/kg/día + Duphaston (didrogestrona) 5 mg/día, 14 días al mes</li> <li>• Años siguientes: 10 mcg/kg/día + Duphaston 5 mg/día, 14 días al mes</li> </ul>
Vía oral Dosis escalonada fija (Menéndez M.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>17 β estradiol, comprimidos de 1 mg <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1<sup>er</sup> escalón (6 meses): 0,25 mg/día (½ comp)</li> <li>– 2<sup>do</sup> escalón (6 meses): 0,50 mg/día (½ comp)</li> <li>– 3<sup>er</sup> escalón (6 meses): 0,75 mg/día (¾ comp)</li> <li>– 4<sup>to</sup> escalón (6 meses): 1 mg/día</li> </ul> </li> <li>• Al 2 año se agrega progestina cíclica, 10 días al mes</li> <li>• Estradiol se aumenta hasta los 2 mg al cabo de 2 años</li> </ul>
Vía transdérmica Parches (Ankarberg-Lindgren C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Parches de 17 β estradiol de 25 mg/24 hrs</li> <li>• ¼ parche con &gt; 55 kg, 1/8 parche con &lt; 55 kg (se coloca solo en la noche hasta aparición del botón mamario)</li> <li>• Dosis se aumenta al doble hasta obtención de Tanner III (10 meses promedio)</li> <li>• Progesterona se adiciona a los 2 años de tratamiento</li> </ul>
Vía transdérmica Gel (Piippo S.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,1 mg el primer año</li> <li>• 0,2 mg el segundo año</li> <li>• 0,5 mg el tercer año</li> <li>• 1,0 mg el cuarto año</li> <li>• 1,5 mg el quinto año</li> </ul> <p>A partir del tercer año hace una prueba de progesterona (medroxiprogesterona 10 mg/día por 10 días) cada 6 meses e introducen una progestina cíclica al momento en que esta resulta positiva (esta introducción resultó muy tardía)</p>

## CONTROL Y ADECUACIÓN INDIVIDUAL DE LA TERAPIA

Si bien uno puede adoptar un esquema preestablecido, es importante controlar a las pacientes durante la terapia de inducción y adecuar el tratamiento según la respuesta clínica. La frecuencia de controles debiera ser cada 6 meses (o más habitual, según las circunstancias).

Los puntos claves a tomar en cuenta en cada control son:

- Peso, talla, presión arterial
- Evolución del desarrollo mamario según estadios de Tanner: el botón mamario suele aparecer dentro de los primeros 6 meses de tratamiento, aunque hay mucha variación interpersonal. La velocidad de progresión también varía, debiendo durar en términos ideales un año aproximado cada grado de Tanner. En caso de progresión rápida y en especial dolor mamario, se debe disminuir la dosis de estradiol.
- Examen vulvar: al igual que en la pubertad normal, se observan los signos de estrogenización a nivel vulvar y la aparición del flujo fisiológico.
- Ecografía ginecológica: permite observar el crecimiento uterino y el grosor endometrial. Si se ve que el útero ha sobrepasado los 5,5 cm y un endometrio mayor a 3 a 5 mm, puede ser el momento de iniciar el progestágeno cíclico.
- Cabe destacar que en el caso del síndrome de Turner y en pacientes que han recibido radioterapia a nivel abdominal, puede existir en ellos hipoplasia uterina.
- **Control metabólico:** perfil lipídico, perfil hepático y eventualmente curva de insulina. Frente a las alteraciones metabólicas puede ser necesario, además de las intervenciones nutricionales y la educación sobre el perjuicio del sedentarismo, cambiar la vía de administración o incluso la dosis estrogénica.

## SUSTITUCIÓN HORMONAL

Al llegar a la dosis de sustitución estrogénica se puede cambiar el estradiol diario y progestina cíclica a fármacos combinados (estrógeno y progestágeno), idealmente con estradiol (nuevos ACO o terapia de remplazo). Es fundamental explicar a la paciente y sus familiares que la sustitución hormonal es importante mantenerla hasta la edad fisiológica de la menopausia, por sus efectos benéficos a nivel del organismo y en particular del hueso y el sistema cardiovascular.

## FERTILIDAD

Las posibilidades de fertilidad futura dependerán del tipo de hipogonadismo, de las características del útero y de la patología de base.

Así en el hipogonadismo hipergonadotrófico (falla ovárica) se puede lograr un embarazo con donación de ovocito u ovocitos preservados antes de quimioterapia o radioterapia. Además, está en desarrollo la preservación de tejido ovárico en niñas prepúberes.

Sin embargo, en el síndrome de Turner existe un riesgo de disección aórtica y muerte durante el embarazo, por lo que cada día se es más cauteloso en proponer la donación de ovocitos.

En el hipogonadismo hipogonadotrófico existen tratamientos con hormona luteinizante recombinante y bombas de GnRH (ver capítulos sobre fertilidad).

Un buen desarrollo uterino y la estrogenización permanente de este son fundamentales para el éxito de los tratamientos de fertilidad.

## Lecturas recomendadas

- Ankarberg-Lindgren C, Kriström B, Norjavaara E. Physiological estrogen replacement therapy for puberty induction in girls: a clinical observational study. Horm Res Paediatr. 2014; 81 (4): 239-244.
- Bannink EM, van Sassen C, van Buuren S, de Jong FH, Lequin M et al. Puberty induction in Turner syndrome: results of estrogen treatment on development of

- secondary sexual characteristics, uterine dimensions and serum hormone levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 70: 265-273.
- Bondy CA, Turner Syndrome Study G: care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 10-25.
- Chueca M, Oyarzabal M. Concepto, clasificación y etiología del hipogonadismo femenino. En Publicaciones Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) <http://www.seep.es/privado/documentos/publicaciones/2001EIH/Cap06.pdf>
- Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 1487-1495.
- Dunkel L, Quinton R. Transition in endocrinology: induction of puberty. *Eur J Endocrinol*. 2014 Jun; 170 (6): R229-R239.
- Gaete X, Codner D. Adelanto de la pubertad en Chile y el mundo. *Rev Chil Pediatr*. Oct 2006; 77 (5).
- Heinz M. Hormonal development therapy (HDT) in hypogonadism in long-term view. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010 Apr; 24 (2): 149-155.
- Kenigsberg L, Balachandar S, Prasad K, Shah B. Exogenous pubertal induction by oral versus transdermal estrogen therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013 Apr; 26 (2): 71-79.
- Labarta JI, Moreno ML, López-Siguero JP, Luzuriaga C, Rica I et al. Spanish Turner working group. Individualised vs fixed dose of oral 17 $\beta$ -oestradiol for induction of puberty in girls with Turner syndrome: an open-randomised parallel trial. *Eur J Endocrinol*. 2012 Oct; 167 (4): 523-529.
- Menéndez M, Rumie K, García H. Inducción de la pubertad en el síndrome de Turner. *Rev Chil Pediatr*. 2011; 82 (5), 432-438.
- Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and bone. *J Endocrinol*. 2014 Jun; 221 (3): R163-R176.
- Palmert MR, Dunkel L. Delayed puberty.?New England Journal of Medicine. 2012; 366: 443-453.
- Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, Sipilä I. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome. *JCEM*. 2004; 89, (7): 3241-3247.
- Smith S, McClanahan K, Omar H. Adolescent pubertal development. In San Filippo JS. *Clinical Pediatric and Adolescent Gynecology*; 2009; 20-31.
- Torres-Santiago L, Mericq V, Taboada M, Unanue N, Klein KO et al. Metabolic effects of oral versus transdermal 17 $\beta$ -estradiol (E?): a randomized clinical trial in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul; 98 (7): 2716-2724. doi: 10.1210/jc.2012-4243. Epub 2013 May 15.

## Capítulo 58

# CUIDADOS GINECOLÓGICOS Y SEXUALIDAD DE NIÑAS Y ADOLESCENTES CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL

CAROLINA PASTENE S.

## INTRODUCCIÓN

Las personas con discapacidad intelectual (DI) presentan una limitación significativa del funcionamiento cognitivo y de la conducta adaptativa desde la infancia. La etapa de la adolescencia tiene múltiples desafíos, tanto para los jóvenes de la población general como para los adolescentes con discapacidad intelectual y sus familias. Es un período donde se experimentan cambios significativos, a nivel físico, psicológico y social. A su vez, la sexualidad, que ha sido parte integral suya, es durante el tiempo de la adolescencia que se hace patente, traspasando todas las esferas de su ser, e impacta en su entorno más cercano y luego en la sociedad.

A través de los cuidados de la ginecología pediátrica y del adolescente, los profesionales del área de la salud podemos anticipar y promover una sexualidad saludable e informada, en especial en esta etapa del desarrollo. La menstruación es un indicador de la madurez sexual biológica, que en muchas oportunidades es vista como un problema para la paciente o sus cuidadores.

Otros temas que causan cuidado son aquellos relacionados con la higiene menstrual, los cambios del humor o conducta asociados a estos períodos, como la preocupación respecto al ejercicio de la sexualidad, el temor al abuso, a las infecciones de transmisión sexual y al embarazo. Por lo que todos estos temas se abordan en la consejería en

salud sexual y reproductiva, con un énfasis en las necesidades de cada paciente.

En este capítulo se revisarán los problemas más comunes del área ginecológica y los temas básicos de la educación en sexualidad que enfrentan las adolescentes con discapacidad intelectual y sus familias.

## LA DISCAPACIDAD INTELECTUAL

La Asociación Estadounidense de Trastornos del Desarrollo Intelectual (AAIDD, por sus siglas en inglés) señala que la discapacidad intelectual se caracteriza por las limitaciones significativas tanto en el funcionamiento intelectual como en la conducta adaptativa en tres áreas: las habilidades de tipo conceptual (pensamiento abstracto, funciones ejecutivas), social (comunicación, lenguaje y ajuste a normas sociales) y práctico (autonomía), que se origina antes de los 18 años. Esta definición está en la misma línea de los criterios del “Manual estadístico de diagnóstico de trastornos mentales” (DSM-5).

En más del 50% de los casos de discapacidad intelectual se logra identificar alguna causa, siendo las más comunes las de origen genético, por trastornos en los cromosomas (síndrome de Down, síndrome X Frágil, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Rett, neurofibromatosis, entre otros) u otras mutaciones a nivel de los genes

(fenilquetonuria, galactosemia, Mowat-Wilson, Tay-Sachs, depósitos de glicógeno, etc.).

Existen causas adquiridas que se manifiestan de forma congénita como las de origen metabólico (hipotiroidismo), tóxica (intoxicación con plomo, síndrome alcohólico fetal) o infecciosa (rubéola, CMV, sífilis, toxoplasmosis, VHS II), debido a complicaciones prenatales, perinatales o postnatales. Y por último, las etiologías ambientales y socioculturales de la vida postnatal.

## EPIDEMIOLOGÍA

El 2004, se realizó la primera encuesta sobre las personas con discapacidad en Chile (ENDISC), con el objeto de conocer la realidad del país y planificar las políticas públicas que favorecieran la inclusión social de todos los chilenos. Según los resultados de esta encuesta, del total de personas reportadas con discapacidad, 9% corresponde a individuos con discapacidad intelectual, es decir, alrededor de 186.000 personas.

Junto a estos antecedentes debemos considerar que en el país tenemos un aumento de los nacimientos de personas con síndrome de Down durante la última década. Con una tasa de 2,5 por 1.000 nacidos vivos (nv), según el estudio de Nazer y colaboradores del 2011. Esta tasa es la más alta reportada por los países que conforma el grupo del Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), los que presentan en promedio una prevalencia de 1,8 por 1.000 nacidos vivos. La tasa en Chile se traduce en el nacimiento de 500 nacidos vivos al año con síndrome de Down.

Durante el 2015, se aplicaría la segunda encuesta sobre la discapacidad, con el objetivo de conocer la realidad actual y las brechas pendientes con las personas con discapacidad que les impiden participar de manera activa en los distintos ámbitos de la sociedad.

## ¿LA DISCAPACIDAD INTELECTUAL AFECTA EL INICIO Y EL PROGRESO DE LA PUBERTAD?

La pubertad es un proceso biológico predecible de crecimiento y desarrollo. Se manifiesta con la aparición de los caracteres sexuales secundarios, el estirón puberal y la adquisición de la capacidad reproductiva del individuo.

La pubertad por lo normal se inicia después de los 8 años en la niña. En el 90% de los casos, la aparición del botón mamario es el primer signo clínico de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO), que llega a su etapa final con la menarquía, evento que se alcanza en nuestro país a una edad promedio de 12,7 años.

Aún no contamos con estudios nacionales que relacionen la edad de la menarquia y las características del desarrollo puberal en adolescentes con discapacidad intelectual. Algunos estudios retrospectivos y de seguimientos desarrollados en el extranjero señalan que la edad de menarquia en niñas con síndrome de Down y autismo es similar a sus pares de la población general, a los 12,45 años. La edad de la menarquia en púberes con parálisis cerebral es controvertida, ya que hay algunos estudios que no muestran variación respecto a sus pares de la población general y otros que sugieren un retraso de esta, pero no logran una significación estadística. En cambio, en las pacientes con síndrome de Rett la menarquia se presenta alrededor de los 14 años.

Sobre este proceso del desarrollo puberal, se recomienda educar a la paciente y a los padres/cuidadores, para que estén preparados y puedan apoyar a sus hijas, sin temor frente a estos cambios propios de la edad, que son independiente de la madurez psicológica o del desarrollo de las adolescentes con discapacidad intelectual.

## MOTIVOS DE CONSULTA DE ADOLESCENTES CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL

Las pacientes con discapacidad intelectual y sus familias consultan en las unidades de ginecología pediátrica y del adolescente principalmente por motivos relacionados con la menstruación. Algunas presentan dificultades con el aseo genital y el uso de los productos higiénicos femeninos, y otras con la cuantía del flujo menstrual, la dismenorrea o irregularidad de los ciclos menstruales. Un grupo de consulta está relacionado con los cambios del humor durante el ciclo, que se manifiestan con rabia o aislamiento social, o con autoagresión y masturbación.

Las investigaciones realizadas por las unidades de ginecología pediátrica y del adolescente (GPA) que atiende a personas con discapacidad intelectual, en Michigan, Toronto y Sidney, señalan que la primera consulta es entre los 12,3 años y los 15,9 años. Y en estos grupos el 50-90% de las consultas está relacionada con los trastornos del ciclo menstrual e higiene, y en un porcentaje menor por dismenorrea, cambios de humor o exacerbación de las crisis convulsivas en pacientes con epilepsia.

La Unidad de Ginecología Pediátrica del Hospital Luis Calvo Mackenna, de Santiago, mostró su experiencia de atención de niñas con síndrome de Down que consultaron en un año. Durante este período, atendieron a nueve niñas de 11,4 años de edad promedio, y el 66% estaba con ciclos menstruales al momento de la primera evaluación.

Las nueve pacientes evaluadas consultaron por anticoncepción/regulación del ciclo (4), flujo vaginal (2), antecedentes de masturbación (1), trauma genital (1) y dismenorrea (1). Solo dos de ellas fueron consultas espontáneas de los padres y las otras fueron interconsultas de distintos servicios pediátricos a la Unidad de Ginecología Pediátrica. En controles posteriores, los padres manifestaron sus temores respecto al embarazo y el riesgo de abuso.

La consulta para educación sobre manipulación de la menstruación, prevención de abuso y embarazo previo a la menarquia es poco frecuente. El estudio de la Dra. Burke, en Michigan, reportó como motivo de consulta consejería previa a la menarquia solo en 4 de las 39 adolescentes con discapacidad intelectual, en el grupo de Toronto 31/72 pacientes y ninguna joven en la experiencia chilena.

## ETAPAS DE LA EVALUACIÓN GINECOLÓGICA EN LA ATENCIÓN DE ADOLESCENTES CON DI

La atención ginecológica de adolescentes con discapacidad intelectual tiene que ser idealmente en un ambiente acogedor, resguardando la dignidad de la paciente, manteniendo la confidencialidad en la medida de lo posible y evitando infantilizarla.

### La entrevista ginecológica

Antes de iniciar la anamnesis con la paciente se sugiere considerar los siguientes puntos:

- La comunicación es clave para generar un vínculo que luego permita indagar en las necesidades de la niña o adolescente, examinarla y darle instrucciones. Se sugiere evaluar y considerar el nivel de desarrollo cognitivo, la capacidad de audición y el lenguaje desde un primer momento.
- Es recomendable utilizar un lenguaje simple y concreto, con apoyo de ilustraciones, lo que facilitará realizar el examen físico, por ejemplo.
- Evaluar el o los motivos de consulta y el impacto que generan para la vida diaria de la paciente y su entorno.
- Investigar sobre los conocimientos respecto a la pubertad, la menstruación, la actividad sexual, los riesgos de embarazo e infecciones de transmisión sexual de la paciente como de sus padres/cuidadores.
- Averiguar la capacidad de consentir sobre cualquier acto de connotación sexual, si

entiende el concepto de las partes privadas de cuerpo, etcétera.

- Constatar en la ficha clínica la información sobre las habilidades en el autocuidado, e información sobre si cuenta con el apoyo de algún adulto significativo en la casa, en el colegio/instituto o trabajo.

## **Examen ginecológico**

En una primera visita, el examen ginecológico se puede posponer para un segundo encuentro, por lo que quedará a criterio del profesional de la salud el realizarlo o no en un primer encuentro.

Antes de proceder a la evaluación física, es recomendable explicar a la paciente con ilustraciones las etapas del examen físico o actuar la posición que se requiera para la evaluación de las mamas y los genitales con la cooperación del cuidador. No se debe utilizar la fuerza física o maniobras violentas que puedan asustar a la adolescente y dañar la relación médico-paciente.

Durante el examen físico, pida permiso o explique lo que va a hacer antes de examinar las mamas y los genitales. Comente sobre la normalidad o no de los hallazgos, y siempre utilice guantes durante el examen, con el objetivo de marcar una diferencia del examen médico con tocaciones que puedan corresponder a un abuso.

Aquellas pacientes en que se requieran muestras del cérvix para citología o cultivos, se recomienda emplear un espéculo adecuado en tamaño y temperatura. Si este no es posible de instalar, una alternativa es obtener una muestra de cérvix a ciegas, donde la tórulea de PAP se guía hacia el cérvix entre los dedos en un tacto vaginal.

Para las pacientes que requieran esta parte del examen físico y no logren cooperar, se sugiere realizar una evaluación genital bajo sedación o anestesia.

## **Cierre de la consulta**

En esta etapa de la visita, se entregan las recomendaciones en cuanto a higiene menstrual, uso del calendario menstrual para anotar la presencia de síntomas, su duración y relación con los ciclos,

lo que permitirá planear una manipulación de la menstruación adecuada para cada caso. Además, se puede agregar información acerca de las infecciones de transmisión sexual y orientación en la prevención de los abusos sexuales.

## **PROMOCIÓN Y PREVENCIÓN EN GINECOLOGÍA INFANTIL Y DEL ADOLESCENTE**

### **Sexualidad**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la sexualidad como sigue:

[Es] “un aspecto central del ser humano, presente a lo largo de su vida. Abarca al sexo, las identidades y los papeles de género, el erotismo, el placer, la intimidad, la reproducción y la orientación sexual. Se vivencia y se expresa a través de pensamientos, fantasías, deseos, creencias, actitudes, valores, conductas, prácticas, papeles y relaciones interpersonales. La sexualidad puede incluir todas estas dimensiones; no obstante, no todas ellas se vivencian o se expresan siempre. La sexualidad está influida por la interacción de factores biológicos, psicológicos, sociales, económicos, políticos, culturales, éticos, legales, históricos, religiosos y espirituales” (OMS, 2006).

El 2007, Chile ratifica la Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad, como marco para la toma de decisiones de nuestros pacientes y para la educación de las familias sobre los múltiples aspectos que pueden surgir en el área de la sexualidad-fertilidad. Esta convención representa un instrumento jurídico internacional, el “que protege los derechos de las personas con discapacidad y en el que se reafirma que todas las personas, cualquiera que sea su discapacidad, pueden gozar de todos los derechos humanos y las libertades fundamentales”.

Respecto al hogar y la familia señala:

- a. Se reconozca el derecho de todas las personas con discapacidad en edad de contraer matrimonio, a casarse y fundar una familia sobre la base del consentimiento libre y pleno de los futuros cónyuges;

- b. Se respete el derecho de las personas con discapacidad a decidir de manera libre y responsable el número de hijos que quieren tener, y el tiempo que debe transcurrir entre un nacimiento y otro, y a tener acceso a información, educación sobre reproducción y planificación familiar apropiados para su edad, y se ofrezcan los medios necesarios que les permitan ejercer esos derechos;
- c. Que las personas con discapacidad, incluidos los niños y las niñas, mantengan su fertilidad, en igualdad de condiciones con las demás.

Sobre sexualidad se aprende día a día en el hogar y en el entorno que nos rodea. La educación sexual formal pretende entregar información de modo sistemático y organizado para alcanzar una mejor comprensión del individuo en aspectos biológicos, psicológicos y el ejercicio saludable de ella.

El objetivo es que con este conocimiento cada familia, según sus creencias y valores, pueda complementar la educación de sus hijos. La educación sistematizada en sexualidad crea espacios que permiten practicar habilidades y técnicas de comunicación y negociación que serán útiles para entablar relaciones con los pares, la pareja y otros adultos en una sociedad que vaya camino a la inclusión.

En nuestra experiencia en el equipo de la Universidad Católica de síndrome de Down, en que trabajamos a través de talleres y charlas sobre sexualidad para hijos con discapacidad intelectual, nos hemos dado cuenta de que hay seis aspectos básicos en esta materia, que los padres y cuidadores deberían comprender y sentirse cómodos de tratar con sus hijos/pupilos. Estos son:

- 1. Conocimiento del cuerpo:** se recomienda enseñar los nombres correctos de las diferentes partes del cuerpo y las funciones de cada una de ellas. Idealmente anticipándose a los cambios que sucederán durante la pubertad, para que sean vividos con naturalidad por los púberes.

**2. Los conceptos de público y privado, respecto al cuerpo, lugares y conversaciones:** por ejemplo, en cuanto al cuerpo, explicar que las mamas y los genitales son privados, es decir, no deben ser mostrados ni tocados en público, y deben ser respetados por un tercero. Para los lugares, explicar que los lugares privados son su dormitorio y el baño de su casa. Y en cuanto a conversaciones, ejercitarse que hay temas o palabras que se deben evitar mencionar si hay extraños, o tener alguna persona de confianza en el colegio/instituto a los que se les puede pedir ayuda con los temas personales.

**3. Autocuidado del cuerpo:** enseñar e incentivar todo lo relacionado con la higiene personal y educar sobre la menstruación, uso de toallas higiénicas, calendario menstrual y prepararse para el control ginecológico.

**4. Relaciones interpersonales y afectividad:** practicar los códigos sociales y modos de relacionarse de forma adecuada con otras personas desde el círculo familiar más íntimo hasta los extraños. Desalentar las maneras inapropiadas de expresión de afecto; por ejemplo, abrazar a desconocidos.

**5. Técnicas de prevención de abuso:** incentivar la toma de decisiones y la capacidad para decir que no en ciertas situaciones. Practicar conductas de autoprotección.

**6. Conversar sobre prevención de embarazo e infecciones de transmisión sexual:** plantearlo como un tema natural, hacerlo con un lenguaje concreto y utilización de material didáctico o visual según sea el caso.

Este es un desafío que los padres o cuidadores deberán practicar, repetir y reforzar de modo permanente, para facilitar el aprendizaje a través del modelaje de las habilidades sociales. El ideal es fraccionar estas tareas en múltiples pasos sencillos, utilizando apoyo visual, que permita su comprensión y evaluación.

## VACUNA CONTRA EL VIRUS PAPILOMA HUMANO EN ADOLESCENTES CON DI

El virus papiloma humano es muy prevalente, se transmite por contacto sexual y es el causante de una serie de patologías, desde los condilomas acuminados hasta el cáncer cervicouterino, entre otros.

El inicio precoz de la actividad sexual, el mayor número de parejas sexuales y el tabaquismo son factores de riesgo para contraer el virus papiloma humano. Si una mujer adquiere el virus, la respuesta inmune celular con que cuenta la joven logrará eliminarlo durante el primer año luego del contagio en el 90% de los casos. Si la infección por el virus papiloma humano persiste, se ve favorecido el desarrollo de lesiones histológicas en el cuello uterino que conducirán a un cáncer cervicouterino en un par de décadas.

Por esto se recomienda realizar, mediante citología o Papanicolaou (PAP), el screening de cáncer cervical desde los 21 años.

Las jóvenes con discapacidad intelectual se ven enfrentadas al mismo riesgo de contagio con el virus papiloma humano que sus pares de la población general al iniciar la actividad sexual. Sin embargo, hay que considerar que este grupo tiene una menor utilización de los métodos de barrera, ya sea por dificultades motrices o de negociación para el uso de estos. Además, deben enfrentar una serie de obstáculos en el acceso a la salud, que van desde la falta de información sobre la necesidad de realizar el PAP de forma periódicamente, hasta la falta de entrenamiento del profesional de la salud que se sientan capacitados para atender pacientes con discapacidad intelectual.

Por los motivos antes señalados, la vacuna contra el virus papiloma humano es una estrategia complementaria para reducir la prevalencia de la enfermedad derivada de este virus.

En Chile, hay dos vacunas registradas contra el virus papiloma humano: una vacuna bivalente que contiene los genotipos oncogénicos 16 y 18 (Cervarix) y una tetravalente que contiene además los genotipos 6 y 11 (Gardasil). La vacuna

tetravalente desde el 2014 se encuentra en el plan nacional de vacunación para las niñas que cursan cuarto año de educación básica en el territorio nacional, aunque esta vacuna se puede administrar a cualquier joven de la población general, con o sin discapacidad intelectual, entre los 9 y 26 años que no hayan iniciado su actividad sexual.

Toda esta información es importante discutirla con los padres o cuidadores, ya que el nivel de aceptación del uso de la vacuna contra el virus papiloma humano todavía es menor en padres de adolescentes con discapacidad intelectual que los padres de adolescentes de la población general. Las principales razones señaladas para no utilizarla tienen relación con dudas respecto a la efectividad de la vacuna, el costo, la duración del efecto y el temor a las reacciones adversas. Además de percibir a estas adolescentes como individuos asexuados o con bajas posibilidades de estar en pareja. Como prestadores de salud, no debemos olvidar que la discapacidad intelectual es un factor de riesgo significativo para ser víctima de abuso sexual.

## ALTERNATIVAS PARA LA MANIPULACIÓN DEL CICLO MENSTRUAL

Las alteraciones del ciclo menstrual durante los primeros dos años posteriores a la menarquía, por anovulación, son similares a las descritas en las adolescentes de la población general. Sin embargo, es necesario considerar que las pacientes con discapacidad intelectual tienen mayor incidencia de patologías asociadas que requieren un tratamiento con drogas anticonvulsivantes o neurolépticos que pueden desencadenar alteraciones del ciclo, por hiperprolactinemia o por un hipotiroidismo, en el caso de pacientes con síndrome de Down, en que la falta de diagnóstico o control del trastorno tiroideo es el causante de los trastornos menstruales.

La manipulación de la menstruación que se ofrece a las pacientes con y sin discapacidad intelectual, según la etiología del problema, es

similar. Por esto, educar a los padres sobre las alternativas de manejo del ciclo menstrual los alivia y prepara en caso de requerir este tipo de ayuda.

Existe una amplia gama de fármacos que permiten regular la frecuencia de los ciclos, la cantidad de flujo menstrual o el dolor durante la menstruación. Entre estas opciones, están los antiinflamatorios no esteroidales, los antifibrinolíticos y diferentes preparados hormonales, que permiten mejorar la calidad de vida de la adolescente cuando la menstruación le perturba en las actividades de la vida diaria. A continuación se describen algunas de estas opciones terapéuticas.

- **Antiinflamatorios no esferoidales:** el ácido mefenámico es un antiinflamatorio no esferoidal (AINE) que ha demostrado disminuir el volumen del sangrado menstrual de los ciclos ovulatorios del 30% al 40% y en un porcentaje menor en los ciclos anovulatorios. No cambia la duración del sangrado, pero sí tendrá beneficios sobre la dismenorrea asociada en algunos casos. La dosis recomendada para las adolescentes es de 500 mg, cada 8 horas, vía oral, por 3-5 días.
- **Ácido tranexámico:** es un fármaco antifibrinolítico que disminuye el sangrado menstrual excesivo en 54%, lo que contribuye a una menor frecuencia de cambio de toallas higiénicas en el día. La dosis recomendada es de 30-50 mg/kg/día, fraccionados cada 6-8 horas por 3-7 días; en Chile, contamos con comprimidos de 250 mg, 500 mg y 650 mg, e inyectables de administración endovenosa de 1.000 mg/10 ml.

## MÉTODOS HORMONALES QUE CONTIENEN ESTRÓGENOS Y PROGESTÁGENOS

- **Anticonceptivos combinados orales:** los anticonceptivos combinados orales (ACO) pueden ser utilizados en forma cíclica o extendida de 84 o 91 días, con descansos

de 7 días, lo que por lo general resulta en menstruaciones escasas, menos dolorosas, elimina los síntomas premenstruales y permite controlar la temporalidad de los ciclos. Se recomienda iniciar su uso con comprimidos que contengan una dosis de 30-50 mg de etinilestradiol, sobre todo en las adolescentes para evitar que disminuyan sus depósitos de calcio en esta etapa del desarrollo. El progestágeno más utilizado en los anticonceptivos combinados orales, por su buen control del ciclo y menor riesgo trombótico, es el levonorgestrel.

- **Parche anticonceptivo:** en Chile, tenemos un parche anticonceptivo que está compuesto por norelgestromin, 6 mg, combinado con etinilestradiol, 600 mcg. Cada parche transdérmico libera 150 mcg de norelgestromin y 20 mcg de etinilestradiol, cada 24 horas. La exposición al estrógeno con este método es más alto que con los anticonceptivos orales, motivo por el que no se recomienda hacer ciclos extendidos. El parche se debe aplicar en cualquier área del cuerpo, menos en las mamas o en zonas en que la adolescente pueda remover con facilidad, con lo que se perdería su función. Dentro de los efectos adversos descritos, puede causar irritación de la piel y ser menos efectivo en mujeres que pesan más de 90 kilos.
- **Anticoncepción hormonal inyectable combinada:** los inyectables mensuales disponibles en el país son Mesigyna®, que contiene 5 mg de valerato de estradiol y 50 mg de enantato de noretisterona, y Novafem®, que contiene acetato de medroxiprogesterona 25 mg y cipionato de estradiol 5 mg. Ambos logran en general un patrón menstrual cíclico de menor volumen y dolor, similar a lo obtenido con el uso de anticonceptivos combinados orales.

Hay un grupo de pacientes con discapacidad intelectual y movilidad parcial o totalmente reducida, que requiere uso de silla de ruedas para

desplazarse. Se ha visto que este antecedente no es considerado como una contraindicación para el uso de anticonceptivos combinados. Un estudio de seguimiento sobre el uso de anticonceptivo combinado oral o parche anticonceptivo en adolescentes con discapacidad intelectual, en el cual 23 participantes eran usuarias de silla de rueda permanente, no hubo reportes de episodios de trombosis durante el seguimiento hasta los 18 años.

## Métodos de progestágenos

- **Las pastillas de progestágenos:** las pastillas solas o minipíldora logran 40% de ciclos anovulatorios, presentan ciclos irregulares en esta misma proporción y en 20% aproximado evolucionarán con amenorrea.
- **Implante subcutáneo:** es una vara de 4 cm por 2 mm de diámetro que contiene 68 mg de etonogestrel, metabolito activo del desogestrel, el que se libera por un período de 3 años, con un buen manejo de la dismenorrea. Sin embargo, presenta algunas desventajas, ya que requiere la cooperación de la paciente para su inserción y extracción, y existe 40% de sangrados irregulares durante los primeros meses de uso, lo que no se puede predecir.
- **Acetato de medroxiprogesterona de depósito:** por mucho tiempo el método de elección fue el acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA), ya que logra la amenorrea en 90% de las pacientes en la cuarta dosis. Se administran 150 mg cada 90 días, con excelente eficacia anticonceptiva y reducción de los episodios de convulsiones, en pacientes con epilepsia.

Los principales inconvenientes del acetato de medroxiprogesterona de depósito son la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) en las usuarias adolescentes, y aumento de peso, sobre todo en aquellas usuarias con sobrepeso. Por lo que para mujeres con movilidad reducida y sobrepeso no es recomendable, pero en caso de ser la única

alternativa, se sugiere complementar el tratamiento con ejercicios en la medida de lo posible y suplementar con calcio y vitamina D a las pacientes. La FDA recomienda su uso hasta por dos años, si los otros métodos son inadecuados.

- **Dispositivo intrauterino con levonorgestrel:** es un dispositivo de Silastic con forma de T, de 32 mm, que libera levonorgestrel durante 5 años. Está indicado para el manejo de la metrorragia y la prevención de la hiperplasia endometrial. Disminuye el flujo menstrual en 90% y 20% de las mujeres experimenta amenorrea en 1 año. Las desventajas de este método son la presencia de *spotting* o goteo en algunos ciclos, tener un costo inicial elevado y el control fluctuante de los síntomas premenstruales, ya que el levonorgestrel no suprime la ovulación en todos los ciclos. Un costo agregado para las adolescentes con discapacidad intelectual es la necesidad de hacer su inserción bajo anestesia general.

Una experiencia nacional sobre el uso de Mirena en adolescentes con discapacidad intelectual, reporta cuatro casos de pacientes entre 13 y 15 años, en tres de ellas se insertó el dispositivo bajo anestesia y una no requirió sedación. Durante un seguimiento de tres meses, no se reportaron complicaciones ni expulsiones del dispositivo intrauterino en este grupo. La unidad de GPA de Australia realizó un estudio retrospectivo de los eventos adversos relacionados con el dispositivo intrauterino medicado en 54 adolescentes. La edad promedio de su inserción fue de 15,6 años (10,5 a 21,5 años). En cuanto a las dificultades de inserción, en dos casos no se logró por alteraciones de la cavidad uterina y en otra joven la longitud de la cavidad uterina era de 4 cm y el fabricante recomienda un mínimo de 5 cm. Presentaron un caso de expulsión espontánea cinco meses después de la inserción, a pesar de contar con una histerometría de 7 cm en

aquella paciente. Debieron retirar en forma prematura cuatro dispositivos intrauterinos: en un caso fue por dolor abdominal a los 34 meses de uso, aunque el dolor persistió luego de la extracción; otro se retiró por sangrado irregular hasta el séptimo mes; y dos por sospecha de una ubicación incorrecta al ultrasonido. No hubo infecciones ni casos de perforación uterina.

- **Agonistas de GnRH:** por lo general no son recomendados para la supresión de la menstruación, debido a su efecto deletéreo sobre la densitometría ósea (DMO), excepto en casos muy puntuales como el de una pubertad precoz o en pacientes con algún proceso oncológico en curso, en el cual se debe prevenir una anemia.

## Métodos quirúrgicos

- **Ablación endometrial:** no está recomendada para adolescentes con discapacidad intelectual, ya que no hay datos de esta terapia en población adolescente y no se conocen sus efectos a largo plazo. La amenorrea solo se alcanza entre 13% y 47% según lo descrito en adultas en un período de 12 meses.
- **Histerectomía:** en la actualidad, no es considerada una terapia para el manejo de los trastornos del ciclo menstrual para ninguna paciente, dada su elevada morbilidad. Los tratamientos médicos con que se manejan los sangrados uterinos anormales señalados en este capítulo de manera previa, son suficientes para el manejo de estos trastornos.

## SÍNDROME PREMENSTRUAL

Alrededor de 3-5% de las mujeres en etapa fértil presentan cambios del humor durante la fase lútea o el período perimenstrual. El síndrome premenstrual (SPM) consiste en la presencia de síntomas físicos (sensibilidad mamaria, distensión abdominal, cefalea, edema de extremidades) y psíquicos, durante la fase lútea del ciclo, pero

que desaparece a los pocos días de menstruar. En la literatura también se describe un cuadro más severo denominado trastorno disfórico premenstrual (TDPM), que se relaciona con los trastornos del ánimo (depresión, enojo repentino, irritabilidad, ansiedad, confusión y aislamiento) e involucra síntomas de salud mental más severos, los que de modo potencial pueden llevar a una mayor disfuncionalidad. Para su diagnóstico se requiere la presencia de estos criterios por al menos tres ciclos consecutivos. Un estudio realizado en mujeres con discapacidad intelectual reportó que 18% de ellas presentó cambios de humor como crisis de llanto, autoagresiones o introspección.

Como estos cambios de humor pueden ser secundarios a una dismenorrea en jóvenes con escaso lenguaje que no puedan comunicar verbalmente su malestar, aquellas deberán recibir el tratamiento adecuado.

Una alternativa para controlar estos cambios del ánimo es la supresión del ciclo menstrual, hacer ejercicio en la medida de lo posible, eliminar alimentos con alto contenido de sodio, cafeína y carbohidratos refinados, bajar el consumo de grasas y aumentar el consumo de fibras.

Otra opción aprobada por la FDA para el manejo del síndrome premenstrual o del trastorno disfórico premenstrual es la fluoxetina, ya sea en régimen intermitente o continuo de 20 mg/d.

## ANTICONCEPCIÓN

Cuando la regulación de la fertilidad es un motivo de consulta, se hace relevante evaluar la seguridad en que se encuentra la paciente y la capacidad de consentir el acto sexual, y así realizar una educación y consejería según corresponda. Para indicar un método anticonceptivo, se sugiere considerar los siguientes criterios de elegibilidad de la OMS:

- **Métodos de barrera:** tienen el inconveniente que para muchas jóvenes con discapacidad intelectual el acceso a estos productos no es tan fácil, tienen dificultades con el uso

correcto de ellos y algunas no cuentan con las habilidades de negociación para su uso.

- **Métodos hormonales:** fueron descritos en la sección de manipulación del ciclo menstrual de este capítulo (Tabla 58-1).
- **Esterilización quirúrgica:** en Chile, la resolución N° 2.326, con inicio de vigencia el 20 de febrero de 2000, fija las directrices para los servicios de salud sobre la esterilización femenina y masculina. Esta resolución señala que pueden acceder a esterilización las personas mayores de 18 años en posesión de sus facultades mentales. En el caso de una enfermedad discapacitante que produzca carencia de discernimiento, se efectuará según el decreto N° 570 del 2000. Primero, recomienda la utilización de alternativas terapéuticas reversibles antes de un procedimiento irreversible. De ser necesaria la aplicación de las técnicas irreversibles (esterilización), serán resueltas por la Comisión Nacional de Protección de las Personas Afectadas de Enfermedades Mentales, del Ministerio de Salud.

- **Interacción de los anticonceptivos y los fármacos antiepilepticos:** la epilepsia está presente entre el 10% y 50% de las personas con discapacidad intelectual, motivo por el que es importante considerar las interacciones entre los fármacos antiepilepticos y las hormonas anticonceptivas. Se recomienda un trabajo en conjunto con el médico o neurólogo tratante de la paciente, para realizar los ajustes de las dosis de los fármacos o los cambios que se estimen convenientes. Hay algunos anticonvulsivantes que disminuyen el efecto del etinilestradiol circulante, con una reducción de la eficacia clínica del anticonceptivo, debido a la inducción del citocromo P450 hepático. Por otro lado, la lamotrigina es el único antiepileptico que disminuye su concentración plasmática cuando se agrega un anticonceptivo hormonal combinado, por lo que requerirá un ajuste de dosis (Tabla 58-2).

**Tabla 58-1.** Alternativas terapéuticas para las diversas situaciones que pueden enfrentar las adolescentes con discapacidad intelectual

Situación	Recomendación
Manejo de higiene menstrual	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enseñar el uso correcto de los productos para la menstruación</li> <li>• Lograr amenorrea mediante el uso de anticonceptivos orales en forma continua</li> <li>• Dispositivo intrauterino con levonorgestrel</li> <li>• Medroxiprogesterona de depósito en 2<sup>da</sup> opción</li> </ul>
Cambios cíclicos del humor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Secundarios a dismenorrea: uso de AINES con horario</li> <li>• Anticonceptivos orales en forma continua</li> <li>• Fluoxetina u otros Inhibidores de la recaptación de serotonina</li> </ul>
Anticoncepción	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar la seguridad de la paciente y la capacidad de consentir</li> <li>• Uso de preservativo</li> <li>• Recomendar métodos de larga duración, por su efectividad</li> <li>• Anticonceptivos orales 2<sup>da</sup> línea</li> </ul>

Tabla modificada de la Ref. Quint E. Menstrual and Reproductive Issue in Adolescents with Physical and Developmental Disabilities Obstet Gynecol 2014;124:367-75.

**Tabla 58-2.** Criterios de elegibilidad de uso de anticoncepción en pacientes usuarias de fármacos antiepilepticos

Condición	Métodos combinados			Métodos de progestina sola		
	Oral	Inyectable	Anillo, parche	Orales, implantes,	Inyectables (DMPA/NET-EN) DIU con LNG	DIU de cobre
Usuaria de: fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, primidona, topiramato, oxcarbamacepina	3	2	3	Orales: 3 Implante: 2	DMPA: 1 NET-EN: 2 DIU con LNG: 2	1
Usuaria de lamotrigina	3	3	3	1	1	1

Categoría 1: Condición en la cual no hay restricción para el uso del método anticonceptivo.

Categoría 2: Condición en donde las ventajas de usar el método generalmente superan las desventajas del uso del método.

Categoría 3: Condición donde los riesgos teóricos o provados superan las ventajas del uso del método.

Categoría 4: Condición que representa un riesgo inaceptable para la salud con el uso del método anticonceptivo.

**DMPA:** acetato de medroxiprogesterona de depósito; **NET-EN:** enantato de noretistenona; **DIU:** dispositivo intrauterino; **LNG:** levonogestrel.

Adaptación de las recomendaciones de la OMS.

## CONCLUSIÓN

La adolescencia presenta una serie de dificultades para los jóvenes, los padres, los cuidadores y los profesionales de la salud. La discapacidad intelectual agrega nuevos desafíos tanto a la familia como a los clínicos. Al considerar a estas pacientes como personas sexuadas, con la misma dignidad y necesidad de expresar y recibir afectividad que los adolescentes de la población general, nos será más claro como clínicos promover el ejercicio de una sexualidad saludable a través de la consejería en salud sexual y reproductiva desde la infancia, con un lenguaje apropiado para cada nivel de desarrollo y un contenido que permita resolver las dudas actuales, pero por sobre todo anticiparnos a las necesidades que vendrán. Favorecer la toma de decisiones para la prevención del abuso sexual. En cuanto a los cuidados ginecológicos, aclarar las dudas de los padres y cuidadores respecto a los beneficios del uso de la vacuna contra el virus papiloma humano, la variedad de alternativas para el manejo del ciclo menstrual y regulación de la fertilidad de ser necesario, basados en la

evidencia médica disponible. Todos estos esfuerzos están enfocados en una inclusión saludable de las niñas y adolescentes con discapacidad intelectual en nuestra sociedad, donde puedan desarrollar sus potencialidades y aporten a la diversidad, lo que nos enriquecerá a todos.

## Lecturas recomendadas

Albanese A, Hopper NW. Suppression of menstruation in adolescents with severe learning disabilities. *Arch Dis Child.* 2007 Jul;92(7):629-32.

ACOG Committee Opinion. Number 448, December 2009 (Reaffirmed 2012). Menstrual Manipulation for Adolescents With Disabilities. *Obstet Gynecol* 2009;114(6):1428-1431.

Blum RW, Kelly A, Ireland M: Health-risk behaviors and protective factors among adolescents with mobility impairments and learning and emotional disabilities. *J Adolesc Health* 2001; 28:481.

Burke LM, Kalpakjian CZ, Smith YR, Quint EH. Gynecologic Issues of Adolescents with Down Syndrome, Autism, and Cerebral Palsy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* (2010) 23:11e15.

- Cody PJ, Lerand SJ. HPV Vaccination in Female Children with Special Health Care Needs J Pediatr Adolesc Gynecol 2001;3:26; 219-223.
- Dizon CD, Allen LM, Ornstein MP: Menstrual and contraceptive issues among young women with developmental delay: a retrospective review of cases at the hospital for sick children, Toronto. J Pediatr Adolesc Gynecol 2005;18:157.
- Greydanus DE, Omar HA. Sexuality issues and gynecologic care of adolescents with developmental disabilities. Pediatr Clin North Am. 2008 Dec;55(6):1315-35.
- Grover SR. Menstrual and contraceptive management in women with an intellectual disability. MJA 2002; 176:108-110.
- Hernandez MI, Unanue N, Gaete X, Cassorla F, Codner E. Edad de la menarquia y su relación con el nivel socioeconómico e índice de masa corporal. Rev. Med. Chile. 2007; 135: 1429-1436.
- Hillard PJ. Menstrual Suppression with the Levonorgestrel Intrauterine System in Girls with Developmental Delay. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2012 Oct;25(5):308-13.
- Huneeus A, Carrasco O, Schilling A. The Levonorgestrel Intrauterine System (Mirena) for Menstrual Control in Adolescents With Mental Disabilities. J Pediatr Adolesc Gynecol 24 (2011) e55ee72.
- Kirkham YA, Allen L, Kives S, Caccia N, Spitzer RF, Ornstein MP. Trends in menstrual concerns and suppression in adolescents with developmental disabilities. J Adolesc Health. 2013; 53(3):407-12.
- Luckasson R, Borthwick-Duffy S, Buntix WHE, Coulter DL, Craig EM et al. Mental Retardation: Definition, classification and Systems of supports. 2002; 10<sup>a</sup> Ed. Washington DC: American Association on Mental Retardation.
- MacLeod R, Tuffrey C. Immunisation against HPV in girls with intellectual disabilities. Arch Dis Child 2014;0:1-2.
- Murphy N, Young P. Sexuality in children and adolescents with disabilities. Dev Med Child Neurol 2005;47:640-4.
- Nazer J, Cifuentes L. Estudio epidemiológico global del síndrome de Down. Rev Chil Pediatr 2011; 82 (2): 105-12.
- Pastene C, Gonzalez C, Valdés R, Romero P, Muñoz M. 26. The Agent and Given Reasons in Referrals of Down Syndrome Girls to the Pediatric and Adolescent Gynecology Unit. Poster Abstracts / J Pediatr Adolesc Gynecol 25 (2012) e27ee48.
- Peckham J. The vulnerability and sexual abuse of people with learning disabilities. Br J Learn Disabil 2007;35:131-7.
- Quint E. Menstrual and Reproductive Issues in Adolescents With Physical and Developmental Disabilities. Obstet Gynecol 2014;124:367-75.
- Quint E, Elkins T. Cervical cytology in women with mental retardation. Obstet Gynecol 1997;89:123-6.
- Savasi I, Jayasinghe K, Moore P, Jayasinghe Y, Grover SR. Complication Rates Associated with Levonorgestrel Intrauterine System Use in Adolescents with Developmental Disabilities. J Pediatr Adolesc Gynecol 27 (2014) 25e28.
- Silbert TJ, Valadez-Melter A. Premenstrual Dysphoric Disorder in Adolescents: case reports of treatment with fluoxetine and review of the literature. J Adolesc Health 2005; 37: 518-525.
- Welner SL: Sexually transmitted infections in women with disabilities: Diagnosis, treatment, and prevention: a review. Sex Transm Dis 2000; 27:272.
- Worley G, Houlahan C, Herman-Giddens M, et al: Secondary sexual characteristics in children with cerebral palsy and moderate to severe motor impairment: a cross-sectional survey. Pediatrics 2002; 110:897.
- Zupanc ML. Antiepileptic drugs and hormonal contraceptive in adolescent women with epilepsy. Neurology 2006; 66: S37.

## Capítulo 59

# ESTUDIOS DE IMÁGENES EN LAS PATOLOGÍAS GINECOLÓGICAS MÁS FRECUENTES EN NIÑAS Y ADOLESCENTES

FLORENCIA DE BARBIERI M. Y CRISTIÁN GARCÍA B.

## TÉCNICAS DE IMÁGENES UTILIZADAS

### Ultrasonografía

La ultrasonografía (US) es el método de elección en el estudio de las patologías ginecológicas en niñas y es largamente el método más utilizado. Esto considerando su alta disponibilidad, bajo costo, excelente resolución espacial y el hecho que no requiere el uso de radiación ionizante. Su gran limitante es que para lograr un rendimiento adecuado se requiere de un operador experimentado.

El acceso vía transabdominal es el más sencillo y corresponde a la técnica utilizada en la gran mayoría de los casos. Se realiza a través de la vejiga distendida con orina y se obtienen imágenes del útero, ovarios y vagina. La distensión vesical debe ser moderada, ya que una gran cantidad de orina puede ser molesta para la niña y además comprimir en exceso el útero y dificultar la visualización de los anexos. En las niñas pequeñas que no controlan aún esfínteres, el examen puede ser técnicamente difícil y a veces se debe realizar evaluaciones seriadas hasta lograr una repleción vesical adecuada o intentar el examen con escasa cantidad de orina.

La vía transperineal se usa en ocasiones como complemento para delimitar la anatomía de las malformaciones urogenitales complejas, masas perineales o vaginales, y en el estudio de obstrucción vaginal en adolescentes (himen imperforado, atresia vaginal).

### Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) presenta una alta resolución espacial, pero no es un examen de primera línea en el estudio de la patología intrapelviana en niñas. Esto debido en lo fundamental a la dosis de radiación ionizante que requiere, que puede eventualmente afectar en especial los ovarios, que son en extremo radiosensibles. Se reserva para los casos de patología de urgencia, sospecha de tumores o cuando se requiere de una buena definición anatómica y no existe disponibilidad de resonancia magnética. Debe realizarse siempre con contraste endovenoso. El uso de medio de contraste endocavitario (vagina o tracto digestivo) no está recomendado, a menos que exista sospecha de un trayecto fistuloso.

### Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) es el examen de elección en la evaluación anatómica de patologías pelvianas que requieren de una buena diferenciación tisular e imágenes multiplanares. Es de especial utilidad en las anomalías genitourinarias complejas, en los tumores y en la endometriosis. Sus principales desventajas son su alto costo, su menor disponibilidad, la mayor duración del examen y el hecho de que requiere de anestesia o sedación en niñas pequeñas.

## Genitografía

Se utiliza en los casos de anomalías genitourinarias complejas como alteraciones en la diferenciación sexual, hiperplasia suprarrenal congénita, malformaciones anorrectales, malformación cloacal. Consiste en la inyección de medio de contraste hidrosoluble a través de una sonda o catéter en la uretra, vagina, recto o canal común, y la obtención de imágenes representativas. Permite una excelente definición anatómica y aporta información que muchas veces no puede ser demostrada con otros métodos.

## ANATOMÍA NORMAL

Tanto la forma como el tamaño del útero y de los ovarios varían durante el desarrollo y crecimiento normal de las niñas, ya que dependen de manera directa de la influencia hormonal.

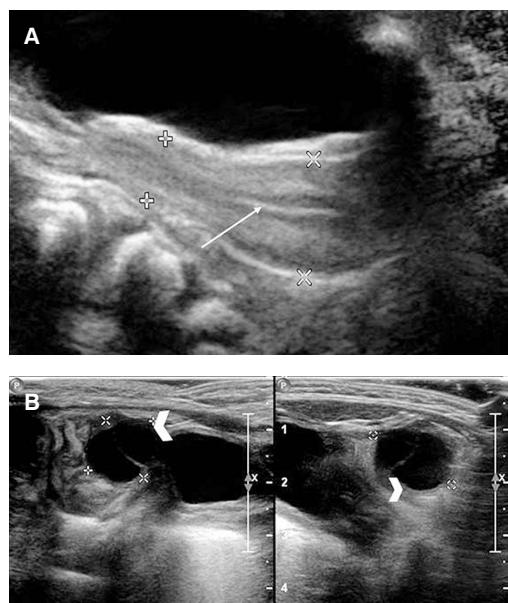
### Período neonatal

Debido a la influencia hormonal materna el útero de las recién nacidas es relativamente prominente y puede alcanzar una longitud de hasta 3,5 cm aproximados y un diámetro anteroposterior de hasta 1,4 cm aproximados. No obstante, la relación del diámetro del cuello y del cuerpo uterino es cercana a 1,1. La línea endometrial se observa con claridad, puede estar engrosada y en ocasiones presenta líquido en su interior. Los ovarios también son prominentes y tienen múltiples folículos, por lo general menores de 1,0 cm. En esta etapa los ovarios pueden alcanzar volúmenes de hasta alrededor de 3,6 cc (Figura 59-1).

### Período prepupal

Esta etapa se extiende desde los 6 meses hasta el inicio del desarrollo puberal. El útero presenta una morfología alargada, tubular, con una longitud por lo común menor de 3,5 cm y un diámetro anteroposterior menor de 1,0 cm, con una relación cuello-cuerpo de 1:1 cm. La línea endometrial puede ser visible como una fina imagen ecogénica lineal menor de 0,1 cm, pero

**Figura 59-1. US pelviana en una RN de 7 días de vida**

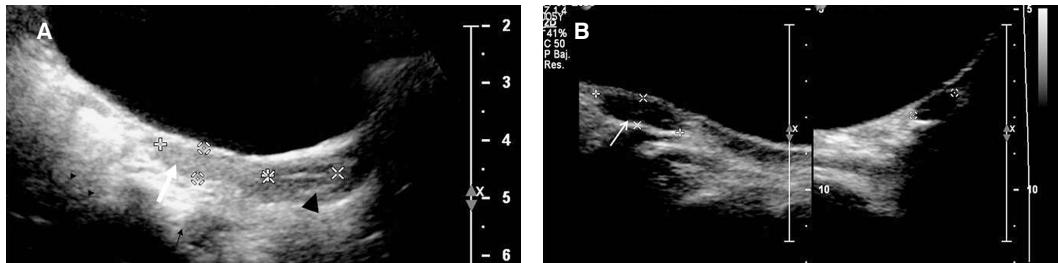


A. El cuello presenta mayor diámetro anteroposterior que el fondo (+ y x, respectivamente). La línea endometrial (flecha blanca) se observa con claridad. B. Los ovarios también son prominentes, con presencia de folículos menores de 9 mm (cabezas de flechas).

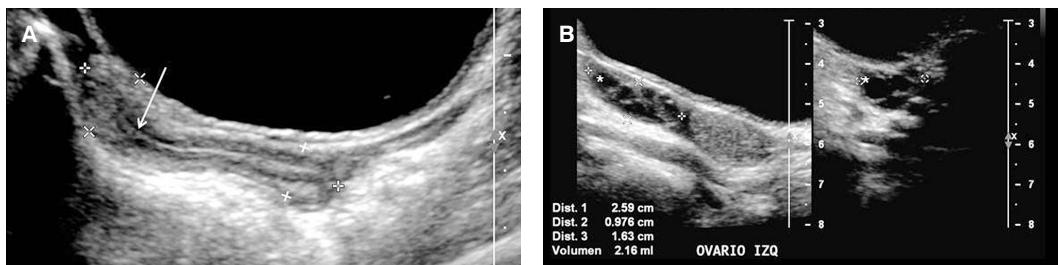
por lo general solo a nivel del cuello uterino. El volumen de los ovarios es variable, en la mayor parte de los casos menor de 2,0 cc y presentan por lo normal folículos en un número variable y de hasta 10 mm en su interior (Figura 59-2). Los ovarios presentan por lo habitual folículos en todas las etapas de la vida, debido a la secreción de hormonas foliculoestimulantes.

### Período peripupal

Al iniciar el desarrollo puberal se producen cambios secundarios a la estimulación estrogénica, caracterizados por el crecimiento progresivo del útero en todos sus diámetros, pero en mayor medida del cuerpo uterino y pérdida de la morfología tubular característica de la etapa prepupal. Hay un incremento paulatino del

**Figura 59-2. US pelviana en una niña prepupal**

A. Corte sagital de útero, el que presenta una morfología alargada, mide menos de 3,5 cm en el eje longitudinal y 0,6 cm en el eje anteroposterior. El cuello (cabeza de flecha) tiene un mayor diámetro que el fondo (flecha). B. Los ovarios presentan un volumen menor de 2 cc y contienen pequeños folículos (flecha).

**Figura 59-3. US pelviana en una niña con desarrollo puberal**

A. El útero mide 4,8 cm de longitud y 1,6 cm en su diámetro anteroposterior, con pérdida de la morfología tubular prepuberal. La línea endometrial es visible hasta el fondo uterino (flecha blanca). B. Los ovarios presentan múltiples folículos (\*), con volumen mayor de 2 cc.

diámetro anteroposterior del fondo uterino en relación con el cuello y la línea endometrial es claramente visible hasta el fondo uterino. Los ovarios aumentan también de tamaño (Figura 59-3).

### Período postpuberal

El útero adquiere morfología de tipo adulta, con prominencia del cuerpo en relación con el cuello y una relación cuello-cuerpo de hasta 3:1. El endometrio tiene cambios cíclicos y los ovarios alcanzan volúmenes mayores a 4 cc, con folículos en su interior que varían de tamaño con el ciclo menstrual (Figura 59-4).

**Figura 59-4. US pelviana en una niña en etapa postpuberal**

El útero presenta morfología de tipo adulto, con prominencia de cuerpo y una relación cuello-cuerpo de 1:2,5 aproximados. El endometrio está engrosado como parte del ciclo menstrual (flecha blanca).

## INDICACIONES MÁS FRECUENTES DE ESTUDIO POR IMÁGENES

### Evaluación del estadio puberal en el contexto de pubertad precoz

El uso de la ultrasonografía es fundamental en la evaluación del grado de maduración de los genitales internos y en la detección de las masas anexiales, en busca de una pubertad precoz de causa periférica.

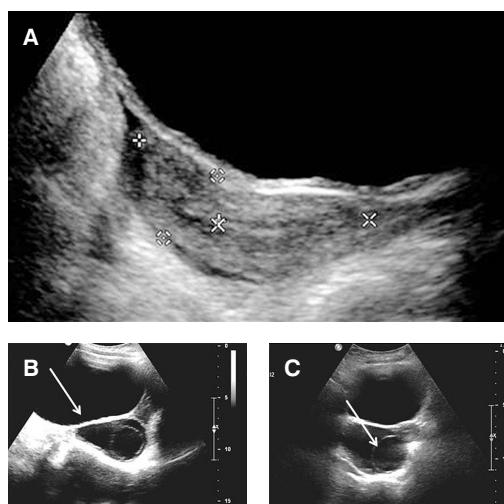
**Quiste folicular.** La causa más habitual evaluable de pubertad precoz periférica en las niñas es la presencia de un quiste folicular funcional. Se manifiesta clínicamente como telarquia y sangrado vaginal, esto último secundario al cese de la estimulación estrogénica luego de la rotura del quiste. No hay alteración de la edad ósea.

En la ultrasonografía se identifica una imagen quística anexial, por lo común mayor a 0,9 cm, que puede tener pequeños quistes en el interior y se asocia a signos de desarrollo puberal del útero y con el ovario contralateral de tamaño normal (Figura 59-5). Cuando el quiste se rompe, hay resolución de los signos de estrogenización, pero pueden recurrir.

**Tumor de células de la granulosa juvenil.** Es una neoplasia ovárica maligna propia de las niñas y mujeres jóvenes, cuya principal característica es la producción de hormonas. Se manifiesta como pubertad precoz en 70% de las niñas, debido a la producción de estradiol sin progesterona ni ovulación. Hay signos de estrogenización y aceleración de la edad ósea. Además, puede haber virilización secundaria a hiperandrogenismo. Según el tamaño del tumor puede manifestarse con dolor abdominal o masa palpable.

El diagnóstico se puede hacer por ultrasonografía en el contexto del estudio de pubertad precoz. Se caracterizan por ser lesiones complejas, sólido-quísticas, con flujo al estudio Doppler en las aéreas sólidas. Cuando el diagnóstico se hace por masa abdominal son tumores de gran tamaño, lo que puede dificultar delimitar con certeza su origen anexial. Pueden presentar aéreas

Figura 59-5. Quiste ovárico funcional en niña de 3 años



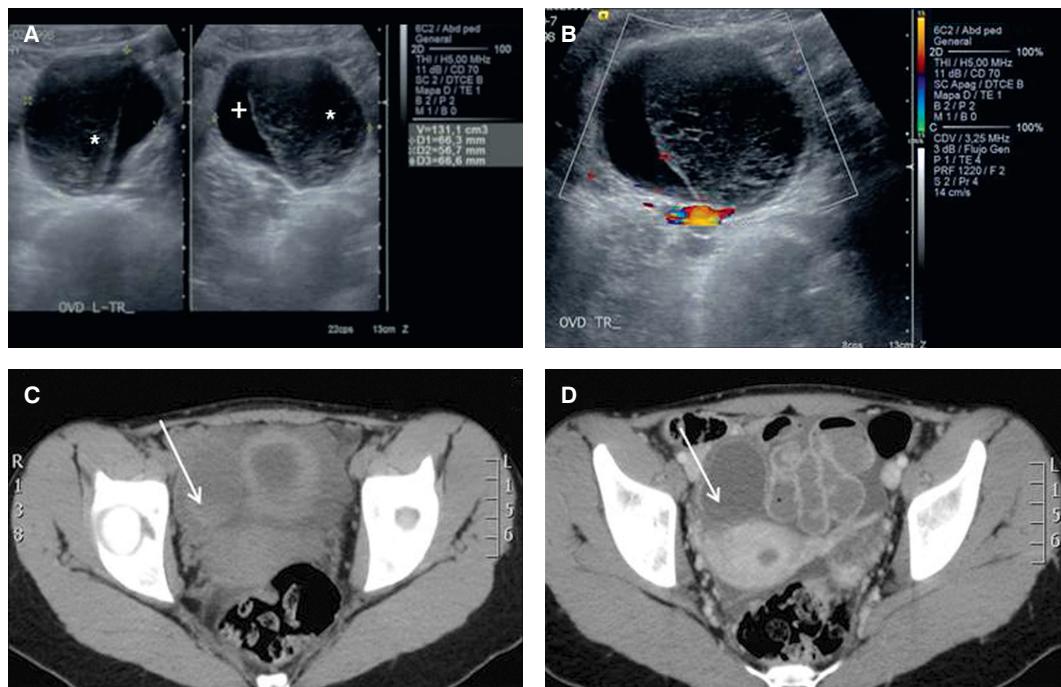
A. US muestra el útero con signos de estimulación estrogénica. B y C. Ovario derecho tiene un quiste de gran tamaño asociado a una imagen quística interna (flechas blancas).

de hemorragia en tomografía computarizada y resonancia magnética. Las calcificaciones son infrecuentes. Se pueden asociar a ascitis y signos de carcinomatosis peritoneal.

### Dolor pelviano

**Quiste ovárico hemorrágico.** Es una causa común de dolor pelviano agudo en niñas puberales y postpuberales. En la ultrasonografía se caracteriza por ser una lesión de aspecto complejo, con importante refuerzo acústico posterior, secundario al contenido líquido, y sin flujo vascular en su interior en el estudio Doppler color (Figura 59-6).

En el estudio con tomografía axial computarizada, sin uso de medio de contraste EV, se observa una imagen espontáneamente hiperdensa que no se modifica tras la administración de este. La evolución es hacia la resolución espontánea en 4-6 semanas, a menos que su tamaño sea mayor a 5 cm, sea muy sintomático o crezca en el intervalo.

**Figura 59-6.** Quiste hemorrágico en una adolescente

A. US muestra en la región anexial derecha una lesión de aspecto complejo, con áreas quísticas (+) y zonas de mayor ecogenicidad en su interior (\*). B. El estudio Doppler color no muestra flujo vascular en su interior. C y D. TC muestra una imagen hiperdensa sin uso de medio de contraste EV, compatible con contenido hemático (flechas).

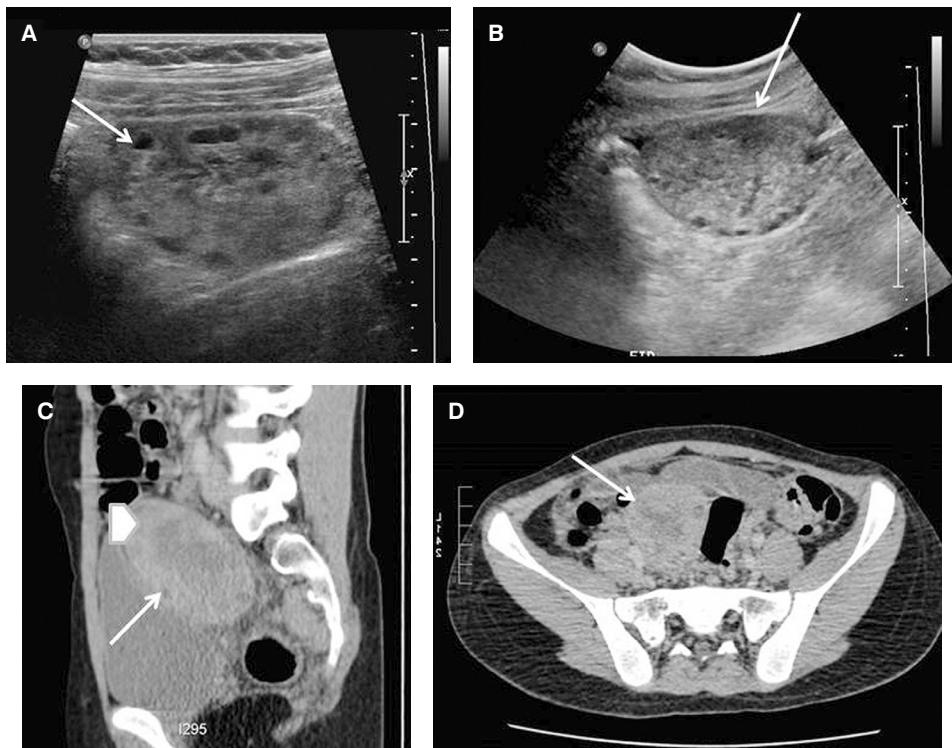
**Torsión ovárica.** La torsión primaria del ovario es casi siempre unilateral y puede ir desde un edema parenquimatoso por compresión linfática, una congestión venosa hasta la necrosis. Se debe a laxitud de los ligamentos y es más habitual en las adolescentes y mujeres jóvenes. El ovario afectado es hasta 12 veces de mayor tamaño que el contralateral y presenta múltiples folículos periféricos, secundarios a la congestión. Este último se considera un hallazgo específico de torsión (Figura 59-7). La ultrasonografía es en general suficiente para el diagnóstico.

**Proceso inflamatorio pelviano.** Los procesos inflamatorios son más frecuentes en niñas sexualmente activas, secundarios a infección ascendente. En las niñas sin actividad sexual,

se puede asociar a anomalías obstructivas del aparato genital.

Pueden manifestarse como piosalpinx o abscesos tuboováricos. Ambos se observan en la ultrasonografía como lesiones quísticas serpiginosas que pueden estar comunicadas entre sí y se acompañan de líquido en la excavación pelviana. La resonancia magnética es de utilidad para determinar el grado de compromiso de las distintas estructuras, debido a su gran capacidad de resolución tisular y a las imágenes multiplanares.

**Otras patologías abdominales.** Todas las causas de abdomen agudo pueden simular una patología ginecológica, en especial la apendicitis aguda. En las niñas con abdomen agudo la ultrasonografía debe incluir estudio de abdomen y pelvis. La

**Figura 59-7.** Torsión ovárica en una adolescente

A y B. US pelviana muestra aumento de tamaño del ovario derecho, con múltiples folículos periféricos (flechas blancas). C y D. TC en corte axial y reconstrucción sagital muestran similares hallazgos: ovario derecho aumentado de tamaño, con quistes periféricos (flechas).

ultrasonografía es el método de elección y que permite realizar diagnóstico diferencial con apendicitis aguda, colitis, infección del tracto urinario, etcétera. La tomografía computarizada se debe considerar solo como estudio de segunda línea frente a casos dudosos.

### Tumores pelvianos

Pueden derivar de las células germinales del estroma o del epitelio. Los tumores benignos más frecuentes son los teratomas, que derivan de células germinales y contienen los tres componentes embrionarios. El 90% son maduros y

los restantes inmaduros o malignos. Presentan características imagenológicas patognomónicas, ya que contienen grasa, material calcificado (en ocasiones dientes) y áreas quísticas (Figura 59-8).

Los tumores malignos son infrecuentes. Después de los teratomas inmaduros, los más comunes son los disgerminomas. En el estudio por imágenes son estructuras complejas con áreas sólidas que presentan flujo al Doppler y captan contraste en la resonancia magnética o tomografía computarizada, tienen áreas de necrosis, calcificaciones y algunas zonas quísticas. Son indistinguibles entre sí.

**Figura 59-8.** Teratoma ovárico en una niña de 8 años

A. Radiografía de abdomen simple muestra calificaciones con forma de dientes sobreproyectadas a la excavación pélviana (flecha). B. US muestra una lesión anexial quística (flechas) con material hiperecogénico en su interior (cabeza de flecha). C y D. TC en cortes axiales y reconstrucción coronal, respectivamente, muestra la lesión anexial (flechas) con calcificaciones en su interior (cabezas de flechas), además de áreas quísticas y zonas con baja densidad compatibles con tejido graso.

### Estudio de amenorrea primaria

Se define como amenorrea primaria la ausencia de menarquia después de los 16 años, ausencia de desarrollo de caracteres sexuales secundarios después de los 14 o ausencia de menarquia después de 3 años de aparecida la telarquia. La ultrasonografía es fundamental para determinar las características de los genitales internos y así poder orientar los estudios de laboratorio.

Las causas más habituales son el síndrome de Turner (33%), anomalías müllerianas (20%), patologías del sistema nervioso central (15%) y retraso constitucional (10%).

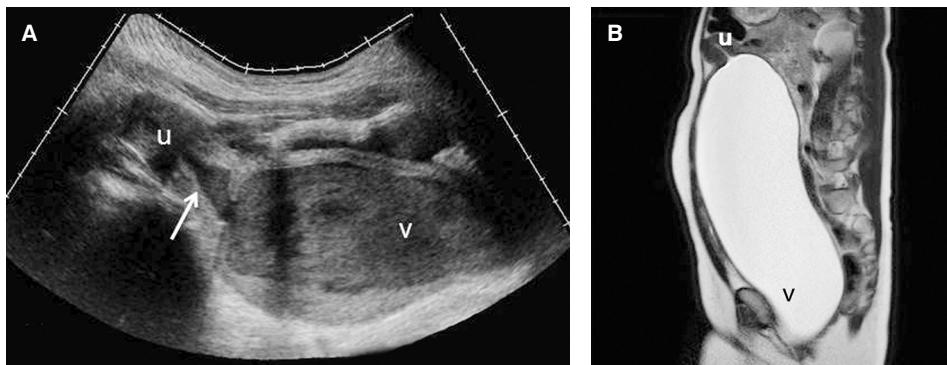
**Síndrome de Turner.** En la ultrasonografía se caracteriza por un útero pequeño y de morfología prepupal. Los ovarios pueden no ser visualizados o ser de aspecto rudimentario (Figura 59-9).

**Anomalías müllerianas.** La ultrasonografía es el primer estudio y por lo general se complementa con resonancia magnética de pelvis para mejorar la definición anatómica.

Se clasifican en:

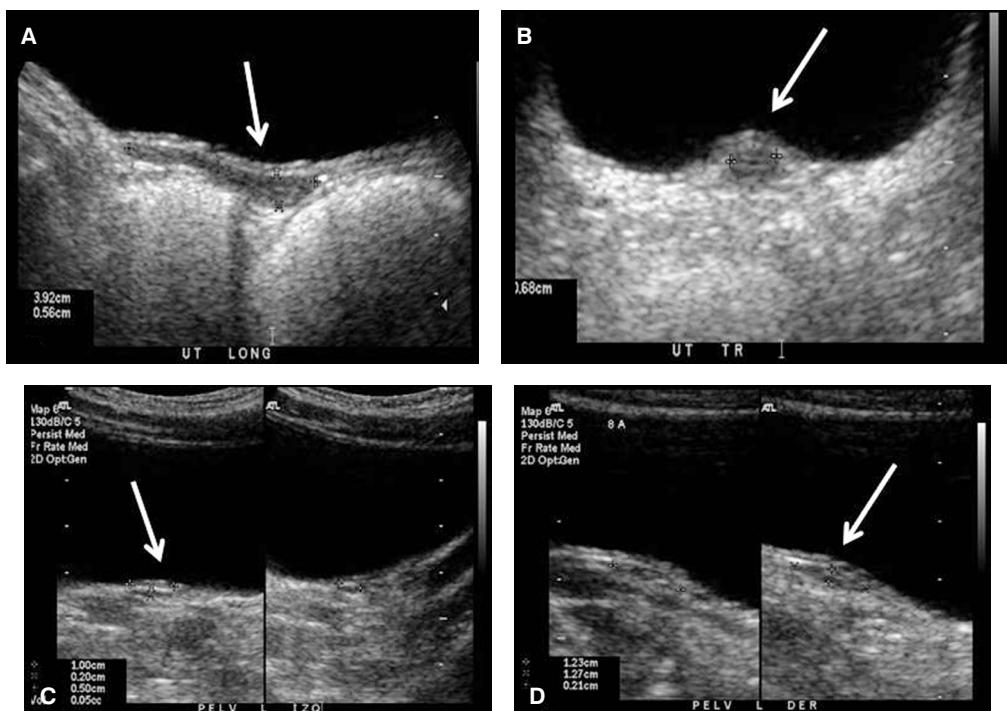
- **Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser:** pueden haber grados variables de desarrollo del útero, el que puede ser uni o bicornio, e incluso presentar endometrio, y

**Figura 59-9.** Himen imperforado en adolescente con dolor abdominal



A. US muestra la vagina (v) y la cavidad endometrial del útero (u) distendidas, con material hemático (flecha) (hidrometrocolpos). B. Imagen sagital de una RM de abdomen y pelvis muestra similares hallazgos, con la vagina (v) marcadamente distendida, el útero (u) desplazado y la cavidad endometrial distendida.

**Figura 59-10.** Niña de 11 años en estudio por amenorrea primaria y síndrome de Turner



A y B. Muestran un útero de morfología prepupal (flechas). C y D. Muestran pequeñas cintillas ováricas (flechas).

de la vagina. Los ovarios son de morfología normal. Se asocia hasta en 50% de los casos a anomalías renales.

- **Anomalías obstructivas:** en el período neonatal pueden ser secundarias a las malformaciones cloacales o a la presencia de un seno urogenital. En las adolescentes, son por lo general secundarias a himen imperforado (Figura 59-10) o mucho menos común a un tabique vaginal transversal. La agenesia renal unilateral se asocia a duplicación uterina y vaginal, y obstrucción de la hemivagina ipsilateral. La presencia de una obstrucción después de la menarquia aumenta el riesgo de endometriosis.
- **Anomalías no obstructivas:** la mayoría son secundarias a las alteraciones de la fusión uterina: útero septado, bicornio, bidelfo o unicornio. Se puede acompañar de septos o tabiques vaginales.

### Lecturas recomendadas

Anthony EY, Caserta MP, Singh J, Chen MY. Adnexal masses in female pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2012; 198 (5): W426-W431.

Behr S, Courtier J, Qayyum A. Imaging of Müllerian duct anomalies. *RadioGraphics.* 2012; 32: E233-E250.

- Chavhan GB, Parra DA, Oudjhane K, Miller SF, Babyn PS, Pippi Salle FL. Imaging of ambiguous genitalia: classification and diagnostic approach. *RadioGraphics.* 2008; 28 (7): 1891-1904.
- Chung E, Biko D, Jason M, Schroeder W, Cube R, Conran R. From the radiologic pathology archives precocious puberty: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics.* 2012; 32: 2071-2099.
- Cohen HL, Eisenberg P, Mandel F, Haller JO. Ovarian cysts are common in premenarchal girls: a sonographic study of 101 children 2-12 years old. *AJR Am J Roentgenol.* 1992; 159 (1): 89-91.
- Garel L, Dubois J, Grignon A, Filiatrault D, Van Vliet G. US of the pediatric female pelvis: a clinical perspective. *RadioGraphics.* 2001; 21 (6): 1393-1407.
- Junqueira BL, Allen LM, Spitzer RF, Lucco KL, Babyn PS, Doria AS. Müllerian duct anomalies and mimics in children and adolescents: correlative intraoperative assessment with clinical imaging. *RadioGraphics.* 2009; 29 (4): 1085-1103.
- Paltiel H, Phelps A. US of the pediatric female pelvis. *Radiology.* 2014; 270: 644-57.
- Servaes S, Zurakowski D, Laufer MR, Feins N, Chow JS. Sonographic findings of ovarian torsion in children. *Pediatr Radiol.* 2007; 37 (5): 446-451.
- Teele RL, Share JC. Transperineal sonography in children. *AJR Am J Roentgenol.* 1997; 168 (5): 1263-1267.
- Ziereisen F, Guissard G, Damry N, Avni EF. Sonographic imaging of the paediatric female pelvis. *Eur Radiol.* 2005; 15 (7): 1296-1309.



---

---

Parte VIII  
Trastornos Reproductivos



# Capítulo 60

## ESTUDIO DE LA PAREJA INFÉRTIL

ALEJANDRO MANZUR YANINE

### INTRODUCCIÓN Y DEFINICIONES

La definición aceptada de modo universal de infertilidad contempla aquella pareja que no ha logrado un embarazo exitoso transcurrido un año de actividad sexual sin método anticonceptivo, estimándose una prevalencia de entre 10% y 15%. Se subclasifica en infertilidad primaria, si la pareja no ha tenido evidencias de ninguna gestación entre sí, e infertilidad secundaria, cuando al menos han logrado una gestación previa, aunque el resultado haya sido un embarazo no viable.

En las últimas décadas hemos observado un aumento progresivo de parejas que consultan por deseo de fertilidad, siendo el gran responsable de dicho fenómeno la postergación sistemática de la maternidad, lo que trae como consecuencias que la mujer consulta, muchas veces, a una avanzada edad reproductiva. De hecho, la variable de mayor peso que condiciona los resultados en los tratamientos de fertilidad es la edad materna, cualquiera sea la técnica que analicemos. Lo que hay detrás de una avanzada edad reproductiva, definida como una mujer de 38 años o más, es no solo una mayor incidencia de alteraciones anatómicas tubáricas o endometriales, secundarias a un período más largo de exposición a nocivas, sino una importante disminución de la reserva ovárica, así como un deterioro en la calidad de los ovocitos remanentes. De hecho, los embarazos logrados en mujeres mayores de 40 años tienen un riesgo inherente de aborto

espontáneo que bordea el 50%, explicado por aneuploidías embrionarias como consecuencia de gametos anormales, provenientes principalmente de la madre.

La obligación del especialista en medicina reproductiva es, como en todo el quehacer médico, procurar tratar a las parejas infértilles sin dañar. Esto significa evaluar con mucho cuidado cada caso, recopilando los antecedentes de la historia, examen físico y exámenes de laboratorio complementarios, que permitan hacer un diagnóstico del o los factores involucrados en la infertilidad, así como decidir en conjunto con la pareja la técnica más adecuada para ellos.

Es preciso recordar que las parejas infértilles son en especial vulnerables, por lo que no siempre su deseo coincide con lo que realmente necesitan. Una adecuada evaluación y apoyo psicológico es muy recomendable como parte del proceso, a modo de acompañamiento y asimilación de su condición en las diferentes etapas de la búsqueda reproductiva.

### ESTUDIO DE LA PAREJA INFÉRTIL

El estudio básico de una pareja infértil nos permite diagnosticar o descartar los factores que con mayor habitualidad se asocian a la infertilidad, de ahí la importancia de realizar una prolífica anamnesis de ambos antes de solicitar los exámenes complementarios. Una adecuada identificación

**Tabla 60-1.** Parámetros seminales normales y su interpretación

Volumen	> 1,5 ml	< 1,5 ml hipospermia
Concentración	> 15 millones/ml	< 15 millones/ml oligospermia
Cantidad total	> 39 millones	< 39 millones/ml oligospermia
Motilidad progresiva	> 32%	< 32% astenospermia
Morfología estricta	> 4%	< 4% teratospermia
Aglutinación	Ausente	
Células redondas	< 1 millón/ml	

Realizada de acuerdo a la quinta edición del Manual de la OMS 2010.

de dichos factores será clave a la hora de proponer una terapia. En orden decreciente de frecuencia se encuentran: el factor masculino, el factor ovulatorio, las alteraciones tubáricas, la endometriosis, el factor uterino y el cervical. Sin embargo, cerca del 10% de las parejas padece una infertilidad inexplicada.

El factor masculino está presente en hasta 40% de las parejas que consultan por dificultades reproductivas, por lo que un espermiograma con tinción de Papanicolaou es imprescindible en el inicio del estudio para detectar las alteraciones de cantidad (azoospermia, oligospermia e hipospermia) y de calidad espermática (astenospermia y teratospermia). La Tabla 60-1 resume los criterios de normalidad de los parámetros seminales, recientemente ajustados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y que son utilizados en la mayoría de los centros de medicina reproductiva. En presencia de alteraciones espermáticas, lo recomendado es repetir el espermiograma con al menos 15 días de diferencia y complementarlo con una separación espermática diagnóstica.

El factor ovulatorio es lejos el problema más comúnmente identificado en mujeres que consultan por deseo de embarazo y puede sospecharse con la simple historia de las menstruaciones irregulares o acíclicas. El cuadro más característico es el síndrome de ovario poliquístico (SOP), que en su

expresión clásica reúne hiperandrogenismo, oligo/amenorrea y ovarios con morfología poliquística, aunque existen fenotipos con solo dos de estas características y cuyo pronóstico reproductivo es más favorable. La asociación con insulinorresistencia está presente en 50% de estas pacientes, por lo que un test de tolerancia a la glucosa, con medición simultánea de insulinas, se indica en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

Otros trastornos ovulatorios pueden ser secundarios a alteraciones tiroideas, hiperprolactinemia e hiperplasia suprarrenal congénita de expresión tardía. Esta última se asemeja en todo a un síndrome de ovario poliquístico clásico y su diagnóstico diferencial debe realizarse con la medición plasmática de 17-OH progesterona. Para la confirmación del factor ovulatorio, el método más acucioso es el seguimiento folicular ecográfico transvaginal, pudiendo también sospecharse por una medición plasmática de progesterona realizada al menos 21 días después de la menstruación que muestre niveles compatibles con fase folicular en lugar de lútea.

La evaluación de la reserva ovárica está indicada en particular en mujeres de avanzada edad reproductiva (mayores de 38 años), en aquellas con antecedentes de cirugías ováricas como endometriomas o abscesos tuboováricos y en pacientes con historia familiar de falla ovárica

precoz. Esta puede realizarse midiendo los niveles plasmáticos de la hormona foliculoestimulante (FSH) y estradiol en día 3, realizando un recuento de los folículos antrales al inicio del ciclo menstrual mediante una ecografía transvaginal (RFA), o determinando los niveles de hormona antimülleriana (AMH) en cualquier etapa del ciclo menstrual. Los tres métodos son considerados equivalentes y pueden ser empleados como predictores de respuesta folicular a la inducción de ovulación, como lo muestra la Figura 60-1.

El factor anatómico uterino puede estar representado por los pólipos endometriales, miomas submucosos e intramurales que deformen la cavidad y malformaciones müllerianas. Una ecografía transvaginal realizada en fase folicular permite reconocer de manera fácil estas alteraciones,

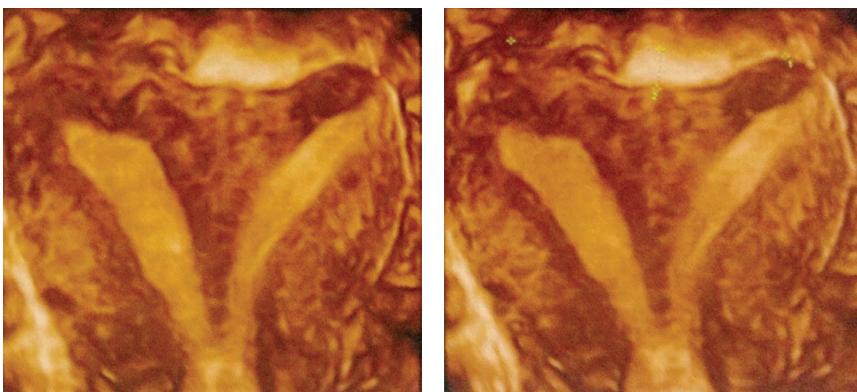
a excepción del tabique uterino, para la cual sería necesario instilar medio de contraste o solución acuosa a la cavidad, lo que se denomina histerosonografía. Una ecografía 3D y una resonancia nuclear magnética permiten diferenciar un útero bicorne de uno tabicado, aunque su disponibilidad y costo limitan el acceso a estos métodos. La Figura 60-2 es un buen ejemplo del aporte de la ecografía 3D en el diagnóstico de un útero tabicado.

El factor tubario se diagnostica por excelencia con la histerosalpingografía (HSG), examen que también permite identificar de modo simultáneo las alteraciones uterinas y en ocasiones sospechar la presencia del síndrome adherencial pélvico, por la forma de distribución del medio de contraste en la cavidad peritoneal. En comparación con la laparoscopía, la histerosalpingografía tiene una sensibilidad de 93% y una especificidad de 90% en detectar obstrucciones tubarias. El examen debe ser realizado en términos ideales en la fase folicular media, para evitar la involuntaria exposición a radiación de una paciente embarazada y facilitar la visualización de defectos en la cavidad endometrial, al encontrarse el endometrio menos desarrollado. La Figura 60-3 muestra los hallazgos de la histerosalpingografía en el caso de un útero unicornio y la Figura 60-4, en un útero normal.

**Figura 60-1.** Indicadores de respuesta folicular a inducción de ovulación

FSH	< 8 mUI/ml	8-12 mUI/ml	> 12 mUI/ml
RFA	> 8 total	5-7 total	< 5 total
AMH	> 1 ng/ml	0,5-1 ng/ml	< 0,5 ng/ml

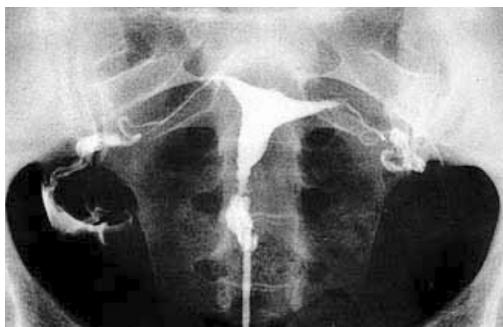
**Figura 60-2.** Útero tabicado visto en ecografía 3D



**Figura 60-3.** Histerosalpingografía de un útero unicornio



**Figura 60-4.** Histerosalpingografía normal



La infertilidad puede ser la única manifestación clínica de una paciente con endometriosis, siendo necesario para su diagnóstico la realización de una laparoscopía efectuada por un profesional calificado. La indicación de laparoscopía será precoz en mujeres con historia de algia pélvica o hallazgos ecográficos compatibles con endometrioma; sin embargo, en la mayoría de las mujeres infériles con endometriosis, el diagnóstico será más tardío, planteándose la laparoscopía cuando no se ha logrado el embarazo con técnicas de

baja complejidad. La experiencia de la Unidad de Reproducción Humana, de la División de Obstetricia y Ginecología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, muestra que realizar una laparoscopía ginecológica al cabo de tres ciclos de inducción de ovulación no concepcionales, ya sea con actividad sexual dirigida o inseminación intrauterina, tiene 82,7% de hallazgos positivos, siendo lo más frecuente de encontrar endometriosis (67%) y adherencias pélvicas (40%).

El factor cervical debe sospecharse en mujeres con antecedentes de traumatismos o cirugías que pudieran haber comprometido la producción de moco, como conizaciones, legrados y procesos inflamatorios pélvicos. La simple observación de las características del moco cervical en el periovulatorio permitirá calificar el grado de estrogenización presente, pudiendo complementarse con la evaluación del mismo tras actividad sexual, lo que se conoce como test postcoital. Este está indicado en especial en ciclos de inducción de ovulación con citrato de clomifeno, por el conocido efecto antiestrogénico que ejerce dicho fármaco sobre el moco cervical.

Excepcionalmente será necesario solicitar otros exámenes específicos según la historia clínica, tales como cariotipo, estudio de trombofilias y síndrome antifosfolípido, por ejemplo, en parejas con aborto recurrente.

El estudio básico debiera realizarse en el menor lapso posible, para elegir la técnica más adecuada, sin retrasar demasiado el inicio de la misma. Incluso cuando se requiere laparoscopía, ello es posible de completar en uno o máximo dos ciclos menstruales, como se aprecia en la Tabla 60-2.

## RESUMEN

La correcta evaluación de una pareja infértil exige nociones claras de fisiología reproductiva, que se verán facilitadas con una anamnesis orientada a los factores de riesgo que afectan la fertilidad. De esta manera, y teniendo en cuenta que la edad de la mujer es el dato más relevante en la fertilidad

**Tabla 60-2.** Exámenes contemplados en la evaluación de la pareja infértil según factor a investigar

Examen	Evaluá
Espermograma	Factor masculino
Seguimiento folicular	Factor ovulatorio
Test postcoital	Factor cervical
Histerosalpingografía	Factor uterino y tubario
FSH, estradiol, AMH	Prolactina, TSH, estudio de hiperandrogenismo
Reserva ovárica	Factores endocrinos asociados a la disfunción ovulatoria
Laparoscopía	Factor tubo peritoneal y endometriosis

de una pareja, se hará una selección juiciosa de los exámenes diagnósticos cuyo orden estará determinado según la historia de cada pareja. El objetivo principal será prescribir la terapia adecuada en el más breve plazo posible para lograr un embarazo, idealmente único.

### Lecturas recomendadas

- Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov; 91 (11): 4237-4245.
- Broer S, Willem B, Hendricks D, Broekmans F. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with antral follicle count. *Fertil Steril.* 2009; 91: 705-714.
- Glazener C, Forf W, Hull M. The prognostic power of the post-coital test for natural conception depends on duration of infertility. *Hum Reprod.* 2000; 15 (9): 1953-1957.

Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ.* 2000; 320: 1708-1712.

Pavlovic M, Manzur A, Macaya R. Rol de la laparoscopía en la infertilidad inexplicada: experiencia del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2012; 77 (5): 367-374.

Saravelos S, Cocksedge K, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update.* 2008; 14: 415-419.

Swart P, Mol B, Van der Veen F et al. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology, a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1995; 64: 486-491.

Wilkes S, Chin DJ, Murdoch A, Rubin G. Epidemiology and management of infertility: a population based study in UK primary care. *Fam Pract.* 2009; 26: 269-274.

World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the examination and processing of human semen. Cambridge: Cambridge University; 2010, Fifth Edition.

# Capítulo 61

## ESTUDIO DE LA RESERVA OVÁRICA

ANGIE VERGARA RIVERA

### INTRODUCCIÓN

Las mujeres nacen con un número determinado de folículos, que va entre los 500.000 y 1.000.000. Solo el 1% de estos son ovulados y el resto va a atresia. Este pool de folículos disminuye a través de la vida, lo que determina que la fertilidad decrece luego de los 35 años, las menstruaciones se hacen irregulares a mediados de los 40 años y al final la actividad folicular se agota alrededor de los 50, dando paso a la menopausia. En cada ciclo menstrual se recluta una cohorte de folículos, y de estos solo uno es ovulado luego de un mecanismo de selección determinado por la hormona foliculoestimulante (FSH). El número de folículos reclutados depende de la edad de la mujer. Se ha estimado que alrededor de los 20 años, se reclutan 1.400 folículos por ciclo, disminuyendo a menos de 30 a los 40 años. Este reclutamiento ocurre incluso durante el embarazo y con el uso de anticonceptivos hormonales anovulatorios. De lo que se infiere, que ambos factores no protegen de la falla ovárica.

La atresia folicular ocurre por mecanismos dependientes e independientes del ciclo menstrual y los niveles de la hormona foliculoestimulante. La proporción de estos mecanismos cambia a lo largo de la vida, siendo mayor durante la juventud la atresia que ocurre independiente del ciclo menstrual. Dicha proporción se invierte a través de los años.

Se han hecho múltiples esfuerzos para estimar la reserva ovárica en pacientes infériles, entendiendo como reserva ovárica a la cantidad de folículos primordiales y preovulatorios disponibles para la selección folicular. Dentro de los más estudiados destacan la medición de la hormona foliculoestimulante y el estradiol en fase folicular temprana, el recuento de folículos antrales y la medición de hormona antimülleriana, entre otros.

En este capítulo analizaremos cada una de estas estrategias de estimación de la reserva ovárica, sus fortalezas y debilidades, además de la evidencia científica que apoya a cada una.

### FISIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO OVÁRICO

Como mencionamos antes, las mujeres nacen con un número determinado de folículos. La tasa de pérdida de estos está determinada por múltiples factores: genéticos, estilo de vida, daño directo sobre el ovario, uso de drogas, enfermedades crónicas y autoinmunes, entre otros.

A modo de recordatorio, vamos a referirnos brevemente sobre el desarrollo embrionario de la gónada femenina. Entre la tercera y cuarta semana de vida intrauterina, en la pared dorsocaudal del saco vitelino y el mesénquima que rodea el alantoides, se produce la diferenciación para formar las células germinales primordiales.

Estas últimas migran, guiadas por mecanismos aún desconocidos hacia las crestas gonadales, donde son rodeadas por células mesenquimales, constituyendo el folículo primordial. Mediante divisiones mitóticas, estas 2.000 a 10.000 células que llegaron por la migración aumentan el número de ovogonias hasta unas 600.000. El número máximo de ovogonias se alcanza en la semana 20 de la gestación, entre 6 y 7 millones. Un tercio de esas células son ovogonias, que perderán su capacidad meiótica. Hacia las 28 a 30 semanas aquellas que no hayan iniciado la meiosis sufrirán atresia. Así al momento del nacimiento, la “dotación genética ovocitaria” es de 2 millones de ovocitos aproximados, llegando a 300.000 a 500.000 en la menarquia.

Durante la etapa reproductiva en cada ciclo menstrual se produce un reclutamiento de un *pool* ovocitario, dentro de los cuales está el que se ovulará. El resto desaparecerá, por mecanismos de atresia y apoptosis. Existen condiciones que disminuyen el número de ovogonias al nacimiento; por ejemplo, las alteraciones genéticas que afectan principalmente al cromosoma X. Por el contrario, se ha planteado que las pacientes con ovarios poliquísticos nacen con un mayor número de ovogonias, lo que las protegería de la falla ovárica prematura. El ritmo de pérdida de esta dotación folicular dependerá de múltiples factores: ambientales, exposición a tóxicos como quimioterapia y radioterapia, cirugías ováricas y la endometriosis, entre otros.

La depleción fisiológica de folículos es un proceso lento e irregular. Además, la falla es distinta en los diferentes compartimentos del folículo, lo que genera alteraciones hormonales y en la calidad del ovocito. Se ha estimado que la menopausia llega 13 años después de la declinación en la fertilidad, cuando la dotación llega a 25.000 folículos. Es decir, una paciente que le llegó su menopausia a los 48 años, la subfertilidad se presentó desde los 35 años.

En cuanto a los cambios hormonales que ocurren a través del tiempo, son secundarios a la depleción del número de folículos y de su

actividad endocrina, lo que determina una menor producción de estrógeno e inhibina. Esto induce a una pérdida del *feedback* negativo sobre la hipófisis, lo que conlleva a un aumento de la hormona foliculoestimulante basal, disminución de la inhibina B y del factor de crecimiento IGF-1.

La duración de los ciclos disminuye con la edad, lo que se explica por el acortamiento de la fase folicular, manteniendo la duración de la fase lútea. Este cambio es secundario al aumento de la hormona foliculoestimulante basal, lo que determina un reclutamiento y maduración precoz de los folículos. Con el pasar de los años, se instauran ciclos anovulatorios. La falta de progesterona y los niveles bajos de estrógenos modifican los pulsos de GnRH, incrementando su frecuencia y disminuyendo su amplitud, lo que induce a una mayor síntesis de hormona foliculoestimulante.

Este aumento de la hormona foliculoestimulante responde en compensación al bajo recuento folicular y la baja dotación de folículos primordiales para cada ciclo. Este mecanismo permite la maduración folicular, ovulación y el rescate del potencial reproductivo. Esto induce a que los folículos que estaban destinados a la atresia se rescaten y sean ovulados, lo que determina un mayor riesgo de aborto y alteraciones cromosómicas a edades más avanzadas.

## ESTUDIO DE LA RESERVA OVÁRICA

La evaluación de la reserva ovárica es un paso previo esencial en el tratamiento de las parejas infériles, dado su poder predictivo en la tasa de éxito de dichos tratamientos. Al tener estas cifras, podremos orientar de mejor manera el plan de manejo, ahorrando tiempo y recursos, ofreciendo aquello que permita las más altas tasas de embarazo. Este estudio puede ser evaluado por parámetros clínico-biológicos o ecográficos: reducción de la producción de inhibinas, principalmente inhibina B y hormona antimülleriana (AMH), aumento de la hormona foliculoestimulante (FSH) en

fase folicular precoz, incremento prematuro de los niveles basales de estradiol, disminución del recuento de folículos antrales y del volumen ovárico.

A pesar de la existencia de estos test de reserva ovárica, la edad materna ha demostrado ser el factor predictor de embarazo más importante. Esto ha sido confirmado por varios autores. Teniendo en cuenta que el objetivo de cualquier tratamiento de reproducción asistida es el nacimiento de un bebé sano, y que los test de reserva ovárica no han demostrado tener un valor clínico en la tasa de embarazo evolutivo, la principal razón para solicitar este estudio es predecir la respuesta a gonadotropinas en los tratamientos, en términos de baja respuesta y gestación. Aun así la evidencia existente es poco específica y está orientada esencialmente a la respuesta ovárica en alta complejidad. Además, las poblaciones estudiadas, los *outcomes* y las comparaciones son muy heterogéneas en los distintos estudios, lo que ha llevado a tener resultados disímiles en la literatura especializada. Por lo tanto, este estudio debe ser orientador, no determinante.

Existen diversos test de reserva ovárica, los que podemos clasificar como parámetros hormonales, ecográficos y pruebas dinámicas (Tabla 61-1).

De todos estos test, solo algunos han demostrado ser útiles como evaluadores de la reserva ovárica y son capaces de predecir de algún modo

la respuesta a los tratamientos de estimulación ovárica. Son los que analizaremos a continuación.

### **FSH en fase folicular precoz (día 3 del ciclo)**

Los primeros estudios publicados que mostraban el aumento de la hormona foliculoestimulante basal en mujeres de edad avanzada datan de una investigación de 1976, realizada por Sherman et al. Con posterioridad, muchos autores demuestran de forma irrefutable que es una señal de envejecimiento ovárico, pero es tardío, ya que se eleva alrededor de 10 años antes de la menopausia. Además, se ha visto que los niveles aumentan solo en los casos donde la función ovárica está en franca disminución.

Valores < 10 mUI/l se consideran normales, sobre todo si se asocia a niveles de estradiol basal < 65 pg/ml. De 10 a 20 mUI/l pueden corresponder con una baja respuesta a la estimulación. Si es mayor a 20 mUI/l, sugiere mal pronóstico reproductivo.

Esposito et al. mostraron una alta especificidad (83%-100%) para predecir una mala respuesta a la estimulación (por lo general, definida como < 2-3 folículos o 4% ovocitos recuperados), utilizando múltiples puntos de corte superiores a 10 UI/l (10-20 UI/l). Sin embargo, la sensibilidad para la identificación de las mujeres que responderán mal varía ampliamente (10%-80%) y disminuye con el aumento del punto de corte de

**Tabla 61-1. Clasificación de las pruebas de estimación de la reserva ovárica**

Parámetros hormonales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FSH y estradiol en fase folicular precoz</li> <li>• Inhibinas A y B</li> <li>• Hormona antimülleriana</li> </ul>
Parámetros ecográficos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recuento de folículos antrales</li> <li>• Volumen ovárico</li> <li>• Flujo del estroma ovárico</li> </ul>
Pruebas dinámicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prueba de clomifeno</li> <li>• Prueba EFORT (acrónimo del inglés exogenous FSH ovarian reserve test)</li> <li>• Prueba GAST (acrónimo del inglés gonadotropin agonist stimulation test)</li> </ul>

la hormona foliculoestimulante. Usando puntos de corte similares, esta hormona es mucho menos sensible para predecir la tasa de embarazo. Un estudio reciente, que empleó curvas de eficiencia, demostró ciento por ciento de especificidad para el fracaso de lograr un nacimiento vivo con valores de hormona foliculoestimulante por encima de 18 UI/l.

Se ha visto una gran variación en los niveles de hormona foliculoestimulante basal interciclo y esto sumado a las grandes diferencias reportadas en sus niveles umbrales de normalidad, hace que en la actualidad esté en duda su real utilidad clínica. Por ello se ha complementado con productos de secreción directa por las células de la granulosa del folículo.

### Estradiol en fase folicular precoz (basal)

Las modificaciones del estradiol basal, medido en el día 2, 3 o 4 del ciclo, responden a un aumento en la hormona foliculoestimulante basal como consecuencia de una disminución del *feedback* negativo sobre la hipófisis, lo que determina un reclutamiento folicular precoz. Esto se traduce en niveles elevados de estradiol basal. Se ha visto que mejora la información que nos aporta la hormona foliculoestimulante basal. Los niveles elevados de estradiol basal nos permitirán identificar a las pacientes con acortamiento de la fase folicular y también aquellas que tienen valores de hormona foliculoestimulante “falsamente” bajos, al estar inhibida su secreción por los niveles elevados de estradiol. Clásicamente los niveles basales normales de estradiol fluctúan entre 25 y 100 pg/ml.

Posee poca utilidad como test de reserva ovárica por sí solo, ya que tiene una pobre concordancia inter e intraciclo. Asimismo, la mayoría de las investigaciones han mostrado que sus valores no difieren entre las pacientes con o sin baja reserva ovárica, independiente si el resultado estudiado fue tasa de embarazo o respuesta a estimulación. La medición del estradiol aislado no debiera ser considerado para screening de baja reserva ovárica.

### Hormona antimülleriana

La hormona antimülleriana (AMH) es una glicoproteína dimérica que pertenece a la familia del factor de crecimiento transformador-beta (TGF- $\beta$ ). En mujeres en edad reproductiva, la hormona antimülleriana es expresada por las células de la granulosa de los folículos antrales pequeños. Inhibe el reclutamiento de los folículos primordiales en el ovario y disminuye la sensibilidad de los folículos preantrales a la hormona foliculoestimulante. Tiene varias ventajas con respecto a otras medidas de la reserva ovárica. Al ser independiente de la secreción de la hormona foliculoestimulante, su valor es estable a lo largo del ciclo menstrual, por lo tanto puede ser medida en cualquier día del ciclo. Además, no se vería afectada por otras variaciones hormonales, como el uso de anticonceptivos. Sin embargo, esto es controversial, ya que algunas investigaciones más recientes han mostrado que los niveles de la hormona antimülleriana como marcador de reserva ovárica están disminuidos en las pacientes usuarias de anticonceptivos hormonales.

Los niveles de la hormona antimülleriana son indetectables en pacientes prepúberales y alcanza su mayor nivel a los 24,5 años. Al aumentar la edad, la calidad y cantidad de ovocitos disminuye. Acorde a esto los niveles de la hormona antimülleriana también disminuyen, llegando a los niveles más bajos en la menopausia y son de nuevo indetectables después de esta.

Varios estudios han demostrado que los niveles de la hormona antimülleriana son un buen predictor de respuesta ovárica a la estimulación en ciclos de fecundación *in vitro* (FIV), aunque otros no han podido comprobar un valor predictivo en la tasa de embarazo o hijo en casa. Es decir, un valor bajo de esta hormona predice un menor potencial reproductivo, pero se puede lograr un embarazo de todas formas.

Otro punto importante a considerar es que existen diferentes kits para la medición de los niveles plasmáticos de la hormona antimülleriana. Primero fueron dos kits diferentes, cuyos resultados

se correlacionaban fuertemente, pero las curvas estandarizadas no son paralelas, por lo que no existe un factor de conversión universal. Por lo tanto, los puntos de corte desarrollado por un kit no son generalizables para los otros métodos. Así, los clínicos deben ser muy cuidadosos para determinar que el kit usado para medir la hormona antimülleriana en la población de referencia sea el mismo que ellos utilizan en sus pacientes. Incluso, los resultados pueden variar entre los distintos laboratorios comerciales, empleando la misma técnica de medición. Actualmente, se ha desarrollado un tercer método de medición basado en una tecnología diferente a los otros dos, que estaría reemplazándolos.

Definir un punto de corte para la hormona antimülleriana no ha sido tarea fácil, ya que esto depende de la población en que se realice la prueba. Ha sido investigada básicamente en tres poblaciones: las pacientes que van a fecundación *in vitro*, la subpoblación que tiene un bajo riesgo de reserva ovárica disminuida y mujeres con alto riesgo de baja respuesta a la estimulación ovárica. Al resumir los múltiples trabajos disponibles, los bajos niveles de la hormona antimülleriana (AMH) se asocian a una pobre respuesta a la estimulación, mala calidad embrionaria y baja tasa de embarazo en ciclos de fecundación *in vitro*, pero no las predice. Esto en población general que va a fecundación *in vitro* y en pacientes con alto riesgo de baja respuesta ovárica. En la población de bajo riesgo no se ha demostrado su utilidad. Los niveles empleados como punto de

corte se muestran en la Tabla 61-2 y estos valores clásicos deben ser usados con cautela y como un aporte más a la estimación de la reserva ovárica, pero no deben ser determinantes en la decisión de qué tipo de técnica de reproducción asistida será utilizada en la paciente.

### Recuento de folículos antrales

El recuento de los folículos antrales (RFA) es el test ecográfico más confiable como estudio de la reserva ovárica. Es la suma de los folículos antrales de ambos ovarios observados en una ecografía transvaginal. La mayoría de las investigaciones han definido que los folículos antrales son aquellos que miden entre 2 y 10 mm en el diámetro promedio. Aunque no existiría una variación en el número de los folículos antrales intracíclico, la mayoría de los autores aconseja medirlos en la fase folicular precoz, entre el tercer día y el quinto para facilitar la técnica. Ha demostrado una buena correlación interciclo e interobservador en centros con mucha experiencia y equipos de buena calidad. Sin embargo, varios otros estudios no han demostrado una buena correlación interobservador y además la presencia de tumores ováricos o alteraciones anatómicas de los ovarios disminuyen su sensibilidad.

Se ha demostrado que el recuento de los folículos antrales refleja la cohorte de los folículos primordiales restantes en el ovario en forma bastante precisa, ya que se correlacionaría biológica e histológicamente con el número de los folículos primordiales en un corte histológico.

**Tabla 61-2.** Valores de corte clásicos de AMH según respuesta ovárica

Valor AMH pmol/l	Valor AMH ng/ml	Tipo de respuesta a la estimulación ovárica
< 1	0,14	Mínima o ausente
1-5	0,14-0,7	Baja
> 5	0,7-2,1	Normal
> 15	> 2,1	Alto riesgo de hiperestimulación

Asimismo, no se vería influenciado por el uso de agonistas de la GnRH, anticonceptivos orales o inductores de la ovulación.

El valor predictivo positivo y negativo varía entre los diferentes autores que han investigado este marcador en la población general que va a fecundación *in vitro*. Por ello, establecer un valor de umbral a partir del cual se prediga una baja respuesta ha sido difícil y con gran variabilidad entre los autores. La mayor especificidad la alcanza como predictor de baja respuesta ovárica y cancelación de ciclos de fecundación *in vitro* en aquellas pacientes cuyo recuento es menor a 4. Si el recuento es mayor a 7, algunos autores le conceden más valor predictivo para una buena respuesta ovárica. En cuanto a la tasa de embarazo, su sensibilidad es baja y la especificidad moderada, por lo que no se debiera considerar predictor de embarazo.

## DISCUSIÓN

Medir la reserva ovárica se ha transformado en uno de los desafíos mayores de la medicina reproductiva. Se han hecho múltiples esfuerzos para lograr una correcta evaluación de la reserva ovárica, intentando encontrar un test que evalúe la cantidad y calidad de los ovocitos para evaluar la respuesta a los diferentes tratamientos de la medicina reproductiva. En teoría, manejar esta información nos permitiría predecir la tasa de respuesta a la estimulación ovárica, la tasa de embarazo y más importante: la tasa de hijo en casa en pacientes que se someten a las técnicas de medicina reproductiva. Se ha investigado un gran número de test de reserva ovárica para tamizar el grupo de pacientes que optan por estas técnicas. El test ideal debiera ser reproducible, con una baja variabilidad inter e intraciclo, con una alta especificidad para minimizar el riesgo de categorizar a una paciente con reserva ovárica normal como baja reserva ovárica. A pesar de los esfuerzos, esta prueba aún no ha sido encontrada, ya que la dificultad en hallar los puntos de corte correctos y la variabilidad inevitable

dentro del ciclo propone un desafío aún mayor. Actualmente no existe un test que por sí solo diagnostique una reserva ovárica disminuida. Estos test son en especial útiles en la población de alto riesgo de baja respuesta, donde tendrían una buena especificidad.

De todas las pruebas que han intentado evaluar la reserva ovárica, las que han mostrado mayor utilidad son la medición de la hormona foliculoestimulante y estradiol en fase folicular precoz, hormona antimülleriana y conteo de folículos antrales. Sin embargo, todos estos valores deben ser considerados como orientadores en la tasa de respuesta a la estimulación ovárica y no predicen la tasa de embarazo, por lo que no debieran ser determinantes para decidir si una paciente va o no a una determinada técnica de reproducción asistida.

## Lecturas recomendadas

- Baker TG. A Quantitative and Cytological Study of Germ Cells in Human Ovaries. Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences. Oct. 22, 1963; 158 (972).
- Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response *in vitro* fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2002; 77: 328-336.
- Barbakadze L, Kristesashvili J, Khonelidze N, Tsagareishvili G. The correlations of anti-mullerian hormone, follicle-stimulating hormone and antral follicle count in different age groups of infertile women. *Int J Fertil Steril.* 2015; 8 (4): 393-398.
- Bentzen JG, Forman JL, Pinborg A, Lidegaard O, Larsen EC, Friis-Hansen L et al. Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. *Reprod Biomed Online.* 2012; 25 (6): 612-619.
- Castillón A. Valoración de la función ovárica. En Remohí J, Bellver J, Matorras R, Ballesteros A, Pellicer A. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Aspectos clínicos. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012; 4a ed.

- Cedrin-Durnerin I, Bstandig B, Parneix I, Bied-Damon V, Avril C, Decanter C et al. Effects of oral contraceptive, synthetic progestogen or natural estrogen pre-treatments on the hormonal profile and the antral follicle cohort before GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod.* 2007; 22: 109-116.
- Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoní T, et al. Dynamic assays of inhibin B, anti-mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod.* 2005; 20: 3178-3183.
- Esposito MA, Coutifaris C, Barnhart KT. A moderately elevated day 3 FSH concentration has limited predictive value, especially in younger women. *Hum Reprod.* 2002; 17: 118-123.
- Freour T, Mirallie S, Bach-Ngohou K, Denis M, Barriere P, Masson D. Measurement of serum anti-mullerian hormone by Beckman Coulter ELISA and DSL ELISA: comparison and relevance in assisted reproduction technology (ART). *Clin Chim Acta.* 2007; 375: 162-164.
- Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Anti-müllerian hormone (AMH) defines, independent of age, low versus good live-birth chances in women with severely diminished ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2010; 94 (7): 2824-2827.
- Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev.* 1996; 17: 121-155.
- Graña Barcia M. Fisiología del envejecimiento ovárico. En Callejo J. Fallo ovárico prematuro. Buenos Aires-Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008.
- Hansen KR, Knowlton NS, Thyre AC, Charleston JS, Soules MR et al. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Hum Reprod.* 2008; 23: 699-708.
- Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Clewes J, Johnson I, Raine- Fenning N. Establishing the intercycle variability of three-dimensional ultrasonographic predictors of ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2008; 90 (6): 2126-2132.
- Kwee J, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB, Schoemaker J. Intercycle variability of ovarian reserve tests: results of a prospective randomized study. *Hum Reprod.* 2004; 19: 590-595.
- McIlveen M, Skull JD, Ledger WL. Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. *Hum Reprod.* 2007; 22: 778-785.
- Neal-Perry G, Santoro NF. Aging in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. En: Neill JD, editor. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. 3a ed. St. Louis: Elsevier AP; 2006; pp. 2729-2755.
- Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, Mitchell P, Ambrose P, Fleming R. Anti-müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod.* 2009 Apr; 24 (4): 867-875.
- Scott RT Jr, Elkind-Hirsch KE, Styne-Gross A, Miller KA, Frattarelli JL. The predictive value for in vitro fertility delivery rates is greatly impacted by the method used to select the threshold between normal and elevated basal follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril.* 2008; 89: 868-878.
- Scott RT Jr, Hofmann GE, Oehninger S, Muasher SJ. Intercycle variability of day 3 follicle-stimulating hormone levels and its effect on stimulation quality in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1990; 54: 297-302.
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012; 98: 1407-1415.
- Van Montfrans JM, Hoek A, van Hooff MH, de Koning CH, Tonch N, Lambalk CB. Predictive value of basal follicle-stimulating hormone concentrations in a general subfertility population. *Fertil Steril.* 2000; 74 (1): 97-103.
- Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS. One.* 2010; 5: e8772.

## Capítulo 62

# CONCEPTOS BÁSICOS DEL MANEJO DE LA PATOLOGÍA MASCULINA

MARCELO MARCONI T.

## INTRODUCCIÓN

El objetivo de este capítulo es entregar algunos conceptos básicos relacionados con las patologías masculinas más frecuentes con las cuales el ginecólogo se puede ver enfrentado en su práctica clínica. Si bien tenemos claro que el ámbito de acción del ginecólogo es exclusivo de las patologías femeninas, las patologías masculinas que describiremos están relacionadas con problemas de pareja. En ese contexto es fundamental que el ginecólogo conozca cuáles son los problemas más comunes que el hombre puede presentar en estos ámbitos. Nos referiremos, en la primera parte de este capítulo, a las etiologías y opciones terapéuticas en infertilidad masculina y en la segunda parte se tratará la disfunción eréctil.

## INFERTILIDAD MASCULINA

### Definiciones y prevalencia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la infertilidad como la imposibilidad de lograr un embarazo luego de un año de actividad sexual regular sin el uso de métodos anticonceptivos. En la actualidad una de cada cinco parejas en Europa son infériles de acuerdo a esta definición; en Chile, la cifra exacta no se conoce, pero es probable que al subir los estándares de desarrollo se acerque a la europea. Del total de parejas infériles el factor masculino, es decir, aquellas parejas en las cuales el hombre

es en teoría el responsable en forma completa o parcial de la infertilidad, está presente en el 50% aproximado de los casos. Las causas de infertilidad masculina son múltiples (Tabla 62-1) y en un grupo importante de pacientes (35%) no se encuentra una causa aparente.

### Fisiopatología de la infertilidad masculina

La fisiopatología de la infertilidad masculina es compleja, considerando que existen numerosas etiologías y que a veces un paciente puede tener más de una. Por otro lado, la fertilidad es un proceso de pareja, y en ese contexto también dependerá qué tan fértil es la pareja del paciente la relevancia que podrán tener las variaciones del espermiograma.

A continuación se explican en forma resumida la fisiopatología de cada una de las etiologías descritas en la Tabla 62-1.

**Idiopática.** Son pacientes en los cuales se encuentra un espermiograma alterado y luego de hacer un estudio etiológico completo no se logra precisar una causa, lo que ocurre en el 35% de los casos. En estos pacientes se cree que existen factores genéticos desconocidos por ahora o factores ambientales difíciles de objetivar, tales como exposición a xenoestrógenos, que son moléculas que remedan el actuar estrogénico y que están presentes en el ambiente derivados de pesticidas y plásticos. Estas moléculas podrían explicar el

descenso de los valores en los espermogramas observados en las últimas cuatro décadas, fenómeno muy estudiado en los países nórdicos.

**Tabla 62-1. Causas de infertilidad masculina en la población chilena**

Etiología	Frecuencia
Idiopática	35%
Varicocele	18%
Antecedente de criptorquidia	15%
Infecciones	8%
Drogas (quimioterapia, anabólicos)	8%
Genética	6%
Hipogonadismo	5%
Otras	5%

**Varicocele.** Es la dilatación de las venas del plexo pampiniforme que se relaciona con el reflujo venoso patológico. La etiología es desconocida, pero se asocia a las alteraciones del colágeno de las venas, el que se vincula con los factores anatómicos propios de cada hombre. El 80% de los varicoceles son izquierdos, lo cual se explica por el drenaje directo de la vena testicular izquierda a la vena renal ipsilateral, a diferencia del lado derecho donde drena directo a la vena cava. El varicocele es una condición frecuente que afecta al 15% de todos los hombres, no siempre produce problemas, pero un porcentaje menor se puede asociar a las alteraciones del espermograma, con la consiguiente infertilidad. Esto último explica el 18% de las causas de la infertilidad masculina.

En términos fisiopatológicos, el varicocele afecta la función testicular, secundario, entre otros, a un aumento de la temperatura local, dado por el efecto radiador que producen las venas dilatadas y por el reflujo patológico de sangre venosa que en teoría es nocivo para la fisiología testicular.

El varicocele puede afectar la concentración de espermatozoides, su motilidad y su número con formas normales (morfología).

**Criptorquidia.** La ausencia del descenso de uno o ambos testículos en la infancia se asocia de modo claro en un porcentaje importante de hombres en la vida adulta con alteraciones del espermograma. La explicación es mixta: por un lado, los factores genéticos, hormonales o ambientales, que evitaron el descenso normal del testículo, explican las alteraciones posteriores en la espermatogénesis. Y en segundo lugar, la localización inguinal (o más alta) del testículo afecta *per se* la espermatogénesis, por un efecto térmico. Esta etiología está presente en 15% de los hombres infértils.

**Infecciones.** Las infecciones del tracto genital masculino pueden perjudicar tanto la espermatogénesis como el transporte de los espermatozoides. Los cuadros de uretritis o epididimitis pueden dejar como secuela obstrucciones parciales o completas de la vía seminal. Por otro lado, los cuadros infecciosos de la próstata, vesículas seminales o testículo pueden afectar las condiciones bioquímicas del líquido seminal y la espermatogénesis misma. Las infecciones representan 8% de las etiologías de infertilidad masculina.

**Drogas.** La espermatogénesis es un proceso biológico en extremo sensible. Incluso los cuadros febriles importantes pueden producir un bloqueo transitorio de la espermatogénesis. En ese contexto las drogas, como por ejemplo las utilizadas en la quimioterapia, afectan de manera severa la producción de espermatozoides. Si bien es cierto un porcentaje importante de los pacientes logra recuperarse, otro grupo de ellos no lo logra y quedarán azoospérmicos, esto es, sin espermatozoides en el semen. Por ello se recomienda que todo paciente que será sometido a una quimioterapia o radioterapia (pelviana) crioconserve espermatozoides antes de hacerse ese tratamiento. Las drogas representan 8% de las causas de infertilidad masculina.

**Genéticas.** El 5% aproximado de los pacientes infértiles tiene alteraciones genéticas. Este número se eleva a 10% si se estudia el grupo con muy bajo recuento de espermatozoides (menos de 5 millones/ml) o sin espermatozoides en el semen (azoospermia). El hallazgo más habitual es el síndrome de Klinefelter, el que se caracteriza por un cariotipo 47 XXY. Otra anomalía genética, asociada a infertilidad, son las microdeleciones del cromosoma Y, donde la ausencia de un área específica del cromosoma Y, que es crítica para la espermatogénesis, desencadena fallas irreparables en la generación de los espermatozoides.

**Hipogonadismo.** En un pequeño porcentaje de los pacientes infértiles (5%), la etiología es una falla en la secreción de gonadotropinas desde el hipotálamo-hipófisis. La ausencia de una estimulación adecuada de la hormona folículoestimulante y de la hormona luteinizante se asocia a fallas severas en la espermatogénesis y en la esteroidogénesis o producción de testosterona.

### Síntomas y signos

Salvo etiologías específicas como el varicocele sintomático (doloroso), los cuadros inflamatorios crónicos de epidídimo (doloroso) y el hipogonadismo (baja testosterona), la infertilidad no produce síntomas. La evaluación del hombre se recomienda en toda pareja infértil, al inicio a través de un examen de espermiograma. Dentro de los signos, en el examen físico del hombre que consulta por infertilidad son muy importantes los siguientes aspectos:

- **Examen físico general:** constitución, peso, talla, caracteres sexuales secundarios y presencia o ausencia de ginecomastia.
- **Examen físico genital:** ubicación de los testículos, consistencia, volumen, presencia de conductos deferentes, varicocele, evaluación de epidídimos, tamaño del pene e implantación del meato uretral.

### Diagnóstico

La correcta evaluación diagnóstica del hombre que consulta por infertilidad incluye una completa anamnesis y examen físico, con énfasis en los signos descritos en el párrafo anterior. Desde el punto de vista de los exámenes de laboratorio, se requieren los siguientes:

- Dos espermiogramas
- Cultivo de semen
- Estudio hormonal básico: hormona folículoestimulante, hormona luteinizante, testosterona total
- Eco Doppler testicular

El espermiograma es el examen que permite evaluar de modo específico la función reproductiva del hombre. Si bien es un examen útil, no se debe olvidar que los valores del espermiograma solo nos entregan una aproximación del potencial reproductivo del hombre, ya que dependerá en gran medida de su pareja la probabilidad de embarazo. Desde el punto de vista práctico, el único hombre al cual podemos diagnosticar de forma categórica como infértil es al azoospérmico que no tiene ningún espermatozoide en el semen.

Una vez recolectada la muestra de semen, esta debe ser analizada por un profesional de experiencia. El examen de espermiograma consiste en un análisis macroscópico donde se evalúan el volumen, pH y consistencia, entre otros. El examen microscópico se realiza 45 minutos aproximados después de emitida la muestra. Ahí se realiza el conteo de espermatozoides, se evalúa su motilidad y también la morfología de los mismos.

La Organización Mundial de la Salud ha realizado esfuerzos por estandarizar la realización e interpretación del análisis de semen. En la Tabla 62-2 se entregan los valores de los distintos parámetros del espermiograma según percentiles. Se considera deseable tener valores cercanos al percentil 50, y francamente bajos cuando los valores están por debajo del percentil 5.

**Tabla 62-2.** Parámetros evaluados en un espermiograma básico según las sugerencias de la OMS

Parámetro	p 5	p 25	p 50
Volumen (ml)	1,5	2,7	3,7
pH	Normal entre 7,0 y 8,0		
Concentración de espermatozoides (mill/ml)	15	41	73
Vitalidad	58	72	79
Motilidad progresiva % (a+b)	32	47	55
Morfología normal	4	9	15

Se sugiere una abstinencia sexual no menor a 2 días y no mayor a 5 días para la toma de muestra (p = percentil).

## Tratamiento

Como concepto general, la labor del andrólogo (urólogo especialista en medicina reproductiva masculina) es identificar el factor que afecta la producción de los espermatozoides. Una vez reconocido este, el objetivo por lograr es dar un tratamiento específico.

**Idiopática.** En general, se utilizan tratamientos empíricos como antioxidantes para tratar de optimizar al máximo el número de espermatozoides motiles. De acuerdo al recuento de los espermatozoides motiles progresivos y a las condiciones femeninas, se le podrá ofrecer a la pareja tratamientos de medicina reproductiva orientados según las condiciones de cada una de ellas.

**Varicocele.** Existe consenso que en un paciente con varicocele palpable, corroborado por eco Doppler testicular y con un espermiograma alterado (por ejemplo, baja concentración, baja motilidad), la corrección quirúrgica de ese varicocele mejora el espermiograma. La mejoría es variable y no ocurre antes de los tres meses de realizada la cirugía. El impacto de la cirugía de varicocele sobre las probabilidades de embarazo es variable y dependerá en gran medida de la pareja del paciente, y en lo fundamental de su edad.

**Antecedente de criotorquidia.** El único tratamiento que se puede sugerir en estos pacientes es la prevención, de tal manera que la orquidopexia se realice de modo precoz durante la infancia para evitar problemas en la vida adulta. Fuera de eso, en el paciente adulto con antecedentes de criotorquidia operada, se trata de optimizar al máximo el número de espermatozoides motiles progresivos, corrigiendo otros factores concurrentes si existen; por ejemplo, varicocele, infección, etcétera.

**Infecciones.** Si se detecta una infección en el curso de la evaluación diagnóstica de infertilidad masculina, se debe dejar el tratamiento antibiótico idealmente considerando el antibiograma. Los tratamientos en estos casos son prolongados (mínimo tres semanas), ya que la penetración de antibióticos en las glándulas accesorias masculinas (por ejemplo, próstata) no es buena.

**Drogas.** Si el paciente será sometido a una quimioterapia o radioterapia (pelviana), la indicación es que crioconserva espermatozoides antes del tratamiento. Si el testículo se dañó producto de estos agentes, en general el daño es irreversible.

**Genética.** Las etiologías genéticas no tienen tratamiento. Se pueden realizar algunos de medicina reproductiva de acuerdo al número de espermatozoides motiles progresivos.

**Hipogonadismo.** Estos pacientes, en específico aquellos con hipogonadismo hipogonadotropo, tienen muy buen pronóstico, porque administrando de manera externa la hormona foliculoestimulante y la hormona luteinizante, por lo común se logra estimular la espermatoformación.

### Comentario final

El pronóstico global de la infertilidad masculina dependerá de la etiología. En el 50% de los casos el urólogo-andrólogo es capaz de mejorar el espermiograma de manera significativa, por lo tanto la evaluación del hombre en el contexto de la pareja infértil resulta de vital importancia y debería ser de regla.

## DISFUNCIÓN ERÉCTIL

### Definición y prevalencia

La disfunción eréctil (DE) se define como la imposibilidad de lograr o mantener una erección lo suficientemente rígida para permitir la penetración vaginal, condición que debe estar presente a lo menos durante los últimos tres meses. La disfunción eréctil es una condición muy frecuente que aumenta con la edad. En promedio a los 40 años, 10% de los pacientes sufrirá de ella, la incidencia irá en ascenso con 15% aproximado por cada década de la vida que pasa.

### Fisiopatología

Desde el punto de vista fisiopatológico, la disfunción eréctil se puede clasificar por fallas a cuatro niveles diferentes (Tabla 62-3).

**Vascular.** La erección es con predominancia un fenómeno hidráulico, y en ese contexto la macro y microangiopatía, tan características de

**Tabla 62-3. Etiologías de disfunción eréctil**

<b>Vascular/Endotelial</b> (involucrada en el 80% de los casos)	
• Diabetes	• Dislipidemia
• Hipertensión	• Obesidad
• Tabaquismo	
<b>Neurológicas</b>	
• Neuropatía diabética	
• Neuropatía alcohólica	
• Lesiones de medula espinal	
• Lesiones de nervios periféricos	
<b>Endocrinas</b>	
• Hipogonadismo	• Hipotiroidismo
<b>Medicamentos</b>	
• Antidepresivos	• Ansiolíticos
• Antipsicóticos	• Antiandrogénicos
• Otros	
<b>Drogas</b>	
• Alcohol	• Marihuana
• Morfina	• Heroína
<b>Psicológicas</b>	

la historia natural de la diabetes mellitus (DM) y de la hipertensión arterial (HTA), afectan de manera precoz la función eréctil. No solo los cambios obstructivos producidos por placas de ateromas pueden afectar la función eréctil, ya que en las primeras etapas, la disfunción endotelial es el factor que más influye, y los factores etiológicos más frecuentes, además de la diabetes mellitus e hipertensión arterial, son la dislipidemia y el tabaquismo. En este grupo también se clasifican las fallas anatómicas que originan fugas venosas, las que a su vez impiden lograr la rigidez completa, como en el caso de los traumas (fractura de pene) y de enfermedades degenerativas como la enfermedad de La Peyronie. Las etiologías vasculares o endoteliales explican cerca del 80% de las causas de la disfunción eréctil.

**Neurológico.** La erección puede ser desencadenada por estímulos auditivos, visuales y táctiles. Diversos grados de alteración de la conducción nerviosa se traducen en la práctica clínica en aumento de los umbrales necesarios para desencadenar la erección. Un ejemplo clásico es la neuropatía diabética en la cual tanto los estímulos aferentes como eferentes fallan, explicando la aparición de la disfunción eréctil. Otros ejemplos son la neuropatía alcohólica, la esclerosis múltiple, las lesiones medulares y las lesiones de nervios periféricos que ocurren como secuelas de cirugías prostáticas o coloproctológicas.

**Endocrina.** Los niveles de testosterona circulante son fundamentales para desencadenar el deseo sexual y la erección propiamente tal, ya que la actividad del óxido nítrico sintetasa endotelial depende de los niveles de esta hormona. En pacientes con bajos niveles de testosterona, condición denominada hipogonadismo, la disfunción eréctil tiende a ser uno de los síntomas cardinales. La etiología endocrina está presente en el 5% aproximado de los pacientes con disfunción eréctil.

**Psicológicas y farmacológicas.** Cualquier trastorno psicológico (ansiedad, depresión) puede desencadenar la disfunción eréctil. Las etiologías psicológicas son más habituales en los pacientes menores de 40 años, con un comienzo súbito del síntoma, y quienes por lo común conservan las erecciones matinales y nocturnas, lo cual permite descartar una etiología orgánica.

Son numerosos los fármacos y drogas que pueden interferir con la función eréctil, ya sea en la conducción nerviosa de los impulsos relacionados con la erección, como ocurre con algunos sedantes y antidepresivos, o induciendo trastornos endocrinos, como sucede con los anabólicos y los neurolépticos.

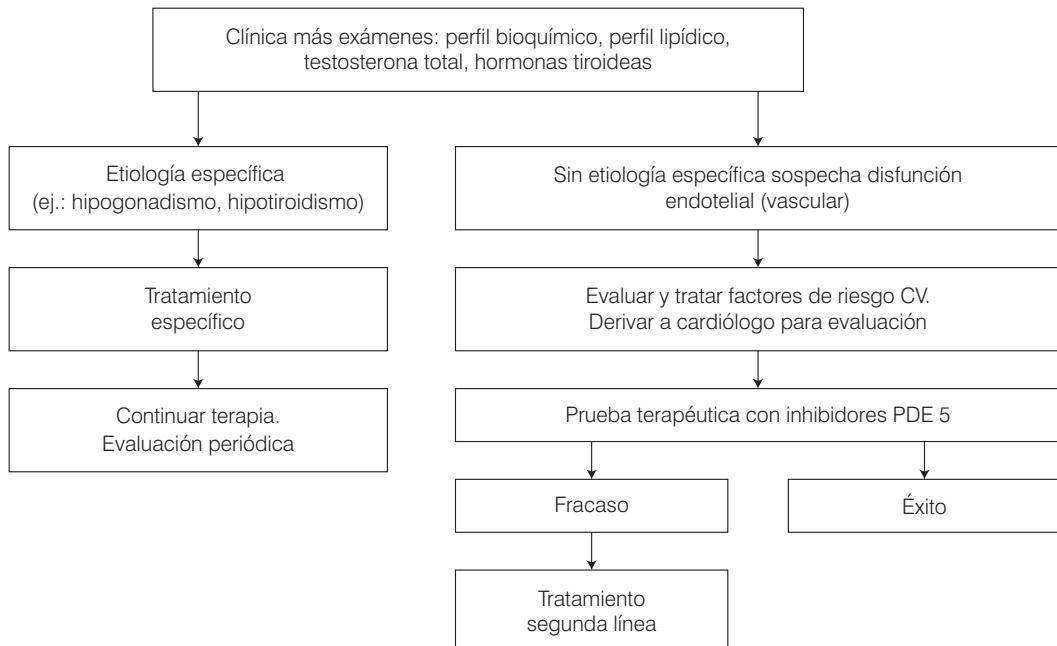
## Síntomas y signos

El síntoma cardinal de la disfunción eréctil es una mala calidad de la erección, ya sea que el paciente no logra conseguir una erección adecuada o la pierda con rapidez. Singularmente la disfunción eréctil de origen orgánico es de comienzo lento, progresando en el curso de los meses o años, y asociada a la presencia de factores de riesgo cardiovascular.

## Diagnóstico

El proceso diagnóstico y terapéutico de la disfunción eréctil sigue un orden bastante protocolizado y del cual existe consenso a nivel internacional (Figura 62-1). En una primera visita por esta anomalía se deben sentar las bases del diagnóstico, con una adecuada anamnesis. En la historia son relevantes los antecedentes mórbidos previos (diabetes, hipertensión, dislipidemia, etcétera), fármacos, tabaquismo y cirugías previas, entre otros. En la temporalidad es importante evaluar si el desarrollo de la disfunción eréctil fue progresivo o súbito, ya que lo segundo orienta más bien a un factor psicológico más que orgánico. En el examen físico general es relevante el hábito, peso, talla, circunferencia abdominal, presión arterial y caracteres sexuales secundarios. En el examen físico genital es importante evaluar el volumen y consistencia testicular, además de descartar en el pene la presencia de placas de enfermedad de La Peyronie que de por sí solas podrían explicar una disfunción eréctil.

Es frecuente que el médico que atiende al paciente consultante por disfunción eréctil (DE) sea el primero que lo ve en su vida adulta, un hecho del cual se debe tener conciencia, ya que esta visita se debe transformar en una evaluación global del paciente y no solo centrarse en el síntoma (DE). En ese contexto no es extraño que secundario a una disfunción eréctil se descubra que el paciente es diabético, hipertenso u otros. Una vez realizada la historia, examen físico y cuestionarios correspondientes se recomienda

**Figura 62-1.** Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la disfunción eréctil

un set de exámenes de laboratorio básico que se le debe indicar a todo paciente que consulta por esta disfunción. Estos incluyen: glicemia, perfil lipídico, testosterona total, hormonas tiroideas. Además, si el paciente es mayor de 40 años y se sospecha una etiología orgánica de su disfunción eréctil debería ser derivado al cardiólogo para descartar una cardiopatía coronaria, ya que existen evidencias sólidas que la disfunción eréctil puede preceder a un evento coronario por 36 meses o más, por lo tanto se le debe tomar como un marcador precoz de disfunción endotelial y de mayor riesgo cardiovascular.

En una segunda consulta con el resultado de los exámenes, el clínico debería estar en condiciones de encasillar al paciente en alguna de las etiologías de disfunción eréctil (Tabla 62-3), y recomendar un tratamiento.

## Tratamiento

Una vez identificadas las eventuales etiologías endocrinas tratables (ejemplo, hipotiroidismo, hipogonadismo) y mejorados los factores de riesgo asociados: control metabólico de la diabetes mellitus, dislipidemia, tabaco, entre otros, se procede a instaurar la primera línea de fármacos para la disfunción eréctil.

Desde su introducción en 1998 los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (iPD5) se han transformado en el medicamento de elección para el tratamiento de la disfunción eréctil. Con más de 50 millones de dosis administradas, han comprobado su eficacia y seguridad en una infinidad de estudios. En la actualidad existen en el mercado varios tipos de iPD5 (Tabla 62-4), donde la principal diferencia es la duración del efecto farmacológico. En esta primera etapa a los pacientes que responden bien a los iPD5, se les

**Tabla 62-4.** Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 disponibles en el mercado

Nombre	Vida media	Efectos adversos (%)	Presentaciones
Sildenafil	4-6 horas	Cefalea (17%) Rubor facial (13%) Dispepsia (8%) Congestión nasal (5%)	50 y 100 mgs
Vardenafil	4-6 horas	Cefalea (15%) Rubor facial (13%) Dispepsia (4%) Congestión nasal (8%)	10 y 20 mgs
Tadalafil	18-36 horas	Cefalea (13%) Rubor facial (5%) Dispepsia (10%) Congestión nasal (3%) Dolor lumbar (5%)	5 y 20 mgs

debe aconsejar mantener un adecuado manejo metabólico de la diabetes mellitus y de los otros factores de riesgo. Se define como fracaso de tratamiento a iPd5 como la no respuesta a dos fármacos diferentes administrados al menos tres veces cada uno. En estos pacientes se procede a proponer un tratamiento de segunda línea, de los cuales existen dos. El primero son las inyecciones intracavernosas en las cuales con una jeringa hipodérmica, antes de la actividad sexual, se inyecta de modo directo en el cuerpo cavernoso 1 ml de prostaglandina E2. Este fármaco estimula a la adenilato ciclase aumentando el segundo mensajero AMPc y provocando la relajación del cuerpo cavernoso. El efecto es inmediato y la duración promedio de la erección es de 40 minutos. Si bien es un tratamiento efectivo para la disfunción eréctil, al cabo de 24 meses el 80% de los pacientes lo ha abandonado por diversas razones: incomodidad, falta de espontaneidad, dolor, hematomas y ausencia de respuesta.

Los tratamientos de tercera línea en disfunción eréctil están indicados cuando todos los demás han fracasado y consisten exclusivamente en la instalación de una prótesis de pene. La inserción de una prótesis es un procedimiento quirúrgico

cuyo riesgo más temido es la infección que se presenta entre el 3% y 8% de los pacientes diabéticos. Las prótesis de pene son una solución definitiva a la disfunción eréctil, ya que los índices de satisfacción de los pacientes luego de optar por este tratamiento son altos y la tecnología permite que hoy las prótesis sean altamente fiables y durables.

### Comentario final

Es importante recalcar que todos los casos de disfunción eréctil tienen tratamiento en la actualidad, y que la diabetes mellitus o la edad no son impedimento para lograr erecciones que permitan mantener una vida sexual activa.

### Lecturas recomendadas

- Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. Eur Urol. 2010; 57 (5): 804-814.  
 Israilev S, Shmuely J, Niv E, Engelstein D, Livne P, Boniel J. Evaluation of a progressive treatment program for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. Int J Impot Res. 2005; 17 (5): 431-436.

- Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. European Association of Urology Working Group on Male Infertility. Eur Urol. 2012; 62 (2): 324-332.
- Jørgensen N, Vierula M, Jacobsen R, Pukkala E, Perheentupa A et al. Recent adverse trends in semen quality and testis cancer incidence among Finnish men. Int J Androl. 2011; (34): 37-48.
- Marconi M, Carrasco J. Etiologías de infertilidad masculina: análisis de 100 casos consecutivos en un policlínico de andrología. Rev Chil Urol. 2012; 77 (3): 265.
- World Health Organisation. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2010; 4th ed.
- Yamada T, Hara K, Umematsu H, Suzuki R, Kadowaki T. Erectile dysfunction and cardiovascular events in diabetic men: a meta-analysis of observational studies. Plos One. 2012; 7 (9): 63-73.

## Capítulo 63

# TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE BAJA COMPLEJIDAD

ALEJANDRO MANZUR Y.

## INTRODUCCIÓN Y DEFINICIONES

La elección de la técnica de reproducción asistida debe ser proporcional a los problemas que presenta la pareja infértil, con un claro conocimiento de los beneficios versus los riesgos de la misma, así como de las expectativas reales del éxito de dicha terapia según las características de cada pareja. El objetivo es uno solo: obtener la mayor cantidad de embarazos únicos en el menor número posible de intentos, esto es, la tasa de embarazo único por ciclo, que será nuestro mejor indicador del rendimiento con cada técnica en los respectivos centros de medicina reproductiva.

Sin embargo, es impresentable en estos días exhibir altas tasas de embarazo clínico a expensas de la multigestación, fenómeno que observamos tanto en baja como en alta complejidad, y que se debe en lo principal a una vigilancia insuficiente de la respuesta ovárica a la inducción de ovulación, con excesivo número de folículos ovulatorios en el caso de baja complejidad, y de embriones transferidos en el de alta complejidad.

¿Cómo seleccionar entonces la técnica adecuada para cada pareja? Para esto es necesario analizar con mucho cuidado y considerar que la técnica no solo reúna los criterios de inclusión, sino también la eficiencia, el costo-beneficio y las preferencias de la pareja con la terapia propuesta.

Los tres pilares de los cuales depende la fertilidad de una pareja son: el respeto anatómico, que considera la indemnidad del tracto genital

femenino (canal cervical, cavidad endometrial, útero y trompas de Falopio), la reserva ovárica y la disponibilidad de espermatozoides, medida a través de una separación espermática diagnóstica.

En forma muy resumida podríamos señalar que existen dos tipos de tratamientos posibles en parejas que consultan por deseo de fertilidad: aquellas que facilitan el encuentro de los gametos para que la fecundación ocurra *in vivo* y que se denominan “técnicas de baja complejidad”, y aquellas en las que la fecundación ocurre fuera del cuerpo materno o *in vitro* y que se conocen como “reproducción asistida de alta complejidad”.

Las indicaciones y tipos de técnicas de baja complejidad incluyen:

- **Inducción de ovulación con actividad sexual dirigida:** para parejas con menos de cinco años de exposición a embarazo, sin factor masculino ni cervical y con reserva ovárica conservada. Excepcionalmente se utiliza en mujeres mayores de 38 años, porque casi todas ya tienen disminuida su dotación y calidad folicular.
- **Inseminación intrauterina:** para parejas con cavidad endometrial indemne y al menos una trompa funcional, que pudieran tener un factor coital, cervical, masculino leve o moderado, infertilidad inexplicada y endometriosis con respecto anatómico (fondo de saco de Douglas libre y al menos un anexo funcional). Por supuesto, requiere

disponibilidad de ovocitos, aunque no existe una edad femenina límite que contraindique su utilización, en la medida en que se obtenga una respuesta adecuada a la inducción de ovulación. Si la inseminación se realiza con espermatozoides de la pareja, se denomina homóloga; opuesto a la inseminación heteróloga, que contempla la transferencia de espermatozoides de un donante.

Las técnicas de alta complejidad comprenden la fertilización *in vitro* y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), y están reservadas para mujeres de cualquier edad reproductiva que presenten un factor tubario bilateral no corregible, una endometriosis severa con alteración anatómica, ausencia de embarazo luego de tres a seis ciclos de baja complejidad o un factor masculino severo no modificable. Algunos incluyen la baja reserva ovárica, pero los resultados con ovocitos propios en este grupo particular son desalentadores, por lo que se recomienda considerar fuertemente la ovodonación como una alternativa más eficiente en lugar de seguir insistiendo en más ciclos con gametos propios. Variantes de alta complejidad son la transferencia intratubaria de gametos (GIFT), de cigotos (ZIFT) y de ovocitos microinyectados (SOFT), que exigen al menos una trompa de Falopio funcional.

## INDUCCIÓN DE OVULACIÓN CON ACTIVIDAD SEXUAL DIRIGIDA

Indicada principalmente para mujeres con factor ovulatorio, en las que se busca restablecer las ovulaciones monofoliculares, para obtener embarazos únicos mediante la actividad sexual dirigida. La prescripción de inductores de ovulación debe ser guiada por seguimiento folicular ecográfico, para evitar el riesgo de un embarazo múltiple, orientar a la pareja en su período fértil y vigilar posibles efectos adversos a nivel endometrial o cervical de la terapia. En ocasiones será deseable la ovulación doble, como en el caso de parejas con

infertilidad de causa desconocida, mujeres con una sola trompa de Falopio funcional o mujeres mayores de 35 años, en las que la calidad de los gametos hace menos probable una multigestación. La inducción de ovulación con coito dirigido está orientada a parejas con menos de cinco años de exposición a embarazo, sin factor masculino, ni cervical, ni anatómico uterino, y con reserva ovárica conservada.

Los fármacos más utilizados para inducir la ovulación son el citrato de clomifeno (CC), el tamoxifeno (TMX), los inhibidores de aromatasa como el letrozol (LZL) y las gonadotropinas. Los fármacos orales exigen un eje hipotálamo-hipófisis-gonadal indemne, es decir, no pueden ser utilizados en cuadros de hipoestrogenismo como el hipogonadismo hipogonadotrópico, en cuyo caso solo cabe la administración de gonadotropinas de origen humano o recombinantes.

Los esquemas más empleados con fármacos orales se inician entre el tercer y quinto día del ciclo menstrual y se extienden por cinco días, con dosis que van de 50 a 150 mg diarios para citrato de clomifeno, 20 a 40 mg diarios para tamoxifeno y 2,5 a 5 mg diarios para letrozol. Se recomienda una ecografía transvaginal basal al inicio de la estimulación para verificar la descamación endometrial y descartar la presencia de quistes ováricos funcionales que pudieran interferir en la respuesta a la inducción o experimentar crecimiento con la misma. Una segunda ecografía debe realizarse en torno a los tres días de finalizada la administración de drogas inductoras (día 10 a 12 de ciclo) para supervisar la respuesta y estimar el período de máxima fertilidad. Se recomienda administrar hCG 5000 UI cuando el folículo dominante ha alcanzado un diámetro de 20 mm o más, y el endometrio ha superado un grosor de 7 mm. En caso de requerir estimulación con gonadotropinas, la dosis se calcula en base a la edad de la paciente, al índice de masa corporal y a las respuestas previas a inductores de ovulación.

En situaciones de hipogonadismo hipogonadotrópico, el esquema sugerido es el de *step-up*, iniciando la estimulación con dosis bajas de la

hormona foliculoestimulante o hMG (50-75 UI), y supervisando la respuesta con ecografía luego de 4-5 días de estimulación. De no observarse respuesta, y apoyado con la medición de estradiol plasmático, se sube de manera gradual la dosis hasta reconocer la presencia de uno o más folículos dominantes, momento en el cual se mantiene o decrece levemente la dosis. La administración de hCG se indica con diámetros foliculares superiores a 18 mm. Existen también esquemas mixtos con drogas orales e inyectables, en los cuales se inicia la estimulación con fármacos orales y se continúa con gonadotropinas en dosis diarias o alternadas a partir del quinto o sexto día, ejerciendo así un efecto sinérgico, con un esquema de menor costo y complejidad que el de gonadotropinas puras.

La tasa de fecundidad de nuestra especie humana bordea entre el 20% y 25% por ciclo en los años de máxima fertilidad, y de ahí que con esta técnica, en el mejor de los escenarios, se obtengan resultados similares en mujeres anovulatorias menores de 35 años sin otro factor asociado. Los resultados con gonadotropinas superan con amplitud las tasas de fecundidad obtenidas con drogas orales, como lo demuestra el clásico trabajo de Guzick en pacientes con infertilidad inexplicada, cuya fecundidad natural es de 2,7%, comparado con el 5,6% obtenida con clomifeno y el 7,7% con hMG. Es recomendable no realizar más de 3-6 ciclos de inducción de ovulación con coito dirigido. Si no se logra el embarazo en ese período, y se ha descartado otros factores, se indica la inseminación intrauterina.

## INSEMINACIÓN INTRAUTERINA

Esta técnica consiste en la colocación directa de una muestra seleccionada de espermatozoides, obtenida por separación espermática mediante gradiente de densidad o *swim-up*, en la cavidad uterina, a través de una cánula cervical flexible. Se indica en parejas con infertilidad de causa desconocida, en factores masculinos leves o moderados, factor coital, cervical, endometriosis

con respeto anatómico, ausencia de gestación con inducción de ovulación y coito dirigido, en particular en parejas con más de cinco años de exposición a embarazo. Es requisito tener un canal endocervical permeable, una cavidad endometrial indemne y al menos una trompa de Falopio funcional, además de disponer de una adecuada reserva ovárica y un mínimo de un millón de espermatozoides móviles progresivos en una separación espermática diagnóstica.

Los factores que influencian los resultados de un ciclo de inseminación intrauterina son: edad de la mujer, tipo de estimulación ovárica, número de folículos ovulatorios, número de ciclos realizados, número de espermatozoides inseminados, factores de infertilidad presentes, tiempo de infertilidad y momento de la inseminación.

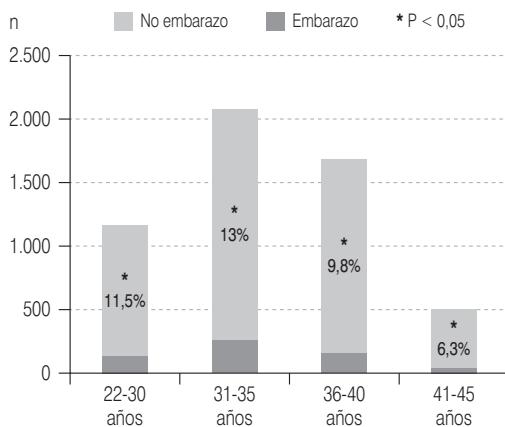
## Edad de la mujer

Agarwal y Buyalos reportan en 664 ciclos de inseminación intrauterina una tasa de embarazo clínico de 10,4%, con diferencias estadísticas significativas entre las menores de 30 años (18%), las de 31 a 35 años (13%), las de 36 a 39 años (7%) y las de 40 años o más (5%). Con posterioridad, Ghosh y colaboradores demuestran en 1.483 ciclos resultados similares, donde las mujeres de 30 años o menos tienen el doble de riesgo relativo de embarazo con inseminación intrauterina que las mayores de 30. Los resultados de la Unidad de Reproducción Humana de la Pontificia Universidad Católica de Chile, obtenidos entre el 2001 y el 2011 con inseminación intrauterina homóloga, incluyen un total de 5.421 ciclos. Claramente se aprecia el efecto “edad de la mujer” en la tasa de embarazo clínico lograda, como aparece graficado en la Figura 63-1.

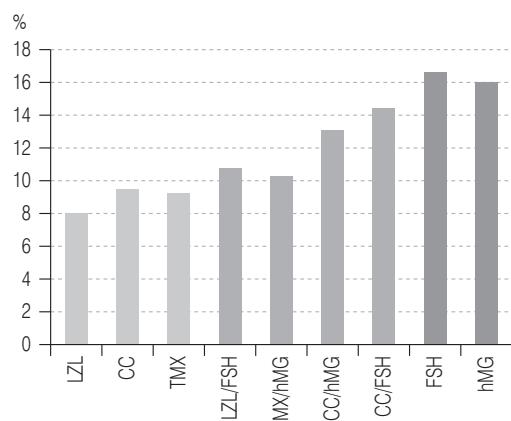
## Tipo de estimulación ovárica

De nuevo Guzick nos demuestra la importante diferencia obtenida en la tasa de embarazo clínico por ciclo de inseminación intrauterina en parejas con infertilidad inexplicada cuando se compara un ciclo estimulado con CC (8,3%) versus hMG (17,1%). Más recientemente, el Eshre Capri

**Figura 63-1.** Edad de la mujer y resultados IIU (tasa de embarazo clínico, n = 5.421 ciclos)



**Figura 63-2.** Tasa de embarazo según tipo de estimulación en IIU (2001-2011, n = 5.421)

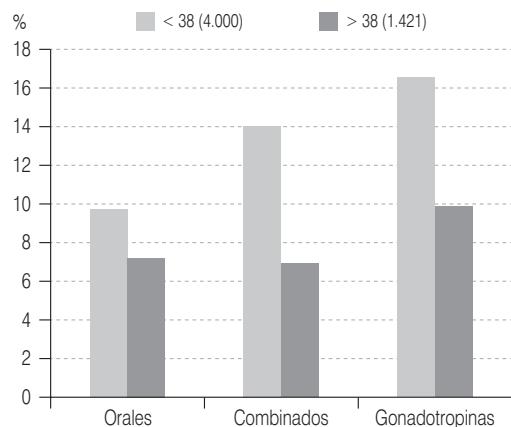


Workshop en inseminación intrauterina vuelve a demostrar lo mismo, con tasas de 7% para ciclos estimulados con clomifeno y 12% para aquellos con la hormona foliculoestimulante recombinante.

La Unidad de Reproducción Humana de la Pontificia Universidad Católica de Chile cuenta con una amplia casuística que demuestra el efecto escalonado de los resultados obtenidos con inseminación intrauterina homóloga, si se comparan los protocolos de inducción orales (9%), combinados con gonadotropinas (11.8%) y gonadotropinas puras (16.1%), como se aprecia con detalle en la Figura 63-2. Por razones de costo, accesibilidad y comodidad para las pacientes, los esquemas orales son los más utilizados en nuestro centro, representando 47% de los ciclos. El 39,8% usa esquemas combinados de drogas orales y gonadotropinas, y el 13,2% esquemas con gonadotropinas puras. Las inseminaciones intrauterinas en ciclos naturales prácticamente no se indican, salvo excepciones como algún factor coital, por su bajo rendimiento.

La Figura 63-3 muestra el efecto combinado de la edad de la mujer y el tipo de estimulación ovárica, apreciándose un claro impacto en la tasa de embarazo clínico obtenida con inseminación

**Figura 63-3.** Tasa de embarazo en IIU según tipo de estimulación y edad (< 38 versus ≥ 38 años)



intrauterina homóloga a medida que avanza la edad materna, independiente del protocolo que analicemos. En la misma figura se observa el efecto escalonado descrito para protocolos orales, combinados e inyectables en mujeres menores de 38 años; sin embargo, para las mayores de esa edad no se aprecia ventaja alguna en los resultados de esquemas combinados comparado con los orales. En este grupo de mayor edad, solo los

protocolos con gonadotropinas puras ofrecen una diferencia estadística significativa con respecto a otros esquemas.

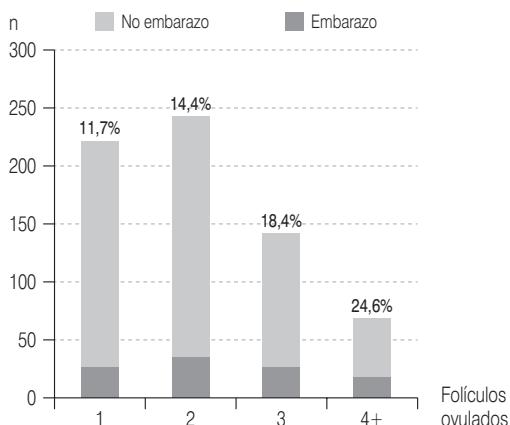
### Número de folículos ovulatorios

El número de folículos ovulados por ciclo claramente ejerce un impacto en las tasas de embarazo clínico y de embarazo múltiple, por lo que una estricta vigilancia es imprescindible para equilibrar el mayor rendimiento de esta técnica con la menor proporción posible de embarazos múltiples. La mayoría de los reportes coinciden en recomendar realizar la inseminación intrauterina con un máximo de 2-3 folículos, dependiendo de la edad de la mujer y los factores involucrados. Nuestra experiencia en el análisis de esta variable aparece graficada en la Figura 63-4, donde se observa un incremento significativo en la tasa de embarazo clínico a medida que aumenta el número de folículos ovulados.

Sin embargo, cabe destacar que nuestra tasa de embarazo múltiple reportada es baja, debido a una estricta vigilancia y cancelación de ciclos con respuesta excesiva, como se aprecia en la Tabla 63-1.

Las cifras de multigestación reportadas por el Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida 2009 para inseminación intrauterina es de un 13%, mostrando que aún necesitamos realizar un esfuerzo para disminuir dichos índices en nuestra región, en especial las cifras de multigestación extrema.

**Figura 63-4. Tasa de embarazo versus número de folículos**



### Número de ciclos realizados

La mayoría de los autores coincide en que los embarazos logrados con la técnica de inseminación intrauterina ocurren durante los tres primeros ciclos, y de ahí la recomendación de limitar a tres el número de intentos para luego sugerir técnicas de alta complejidad si no se ha logrado una gestación. Otros sostienen que en pacientes jóvenes podría extenderse hasta seis ciclos de inseminación intrauterina antes de pasar a alta complejidad, pues la tasa obtenida por ciclo no difiere en forma significativa durante los mismos. En esa línea, Albisu y colaboradores publican una tasa de embarazo de 20% en el primer

**Tabla 63-1. Tasa de embarazo múltiple versus edad**

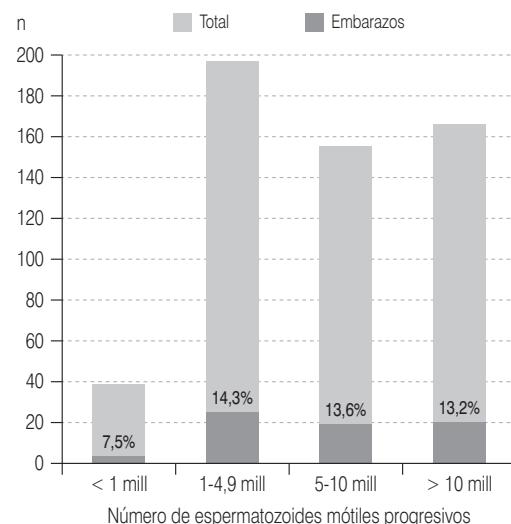
Edad materna	Embarazos	Tasa embarazo clínico (%)	Tasa aborto (%)	Tasa multigestación (%)
< 38 años	493/4.000	12,3	25	5,9
> 38 años	107/1.421	7,5	45	2,8
<b>TOTAL</b>	<b>600/5.421</b>	<b>11,1</b>	<b>29</b>	<b>5,3</b>

ciclo (69/345), 19,2% en el segundo (42/219), 11,4% en el tercero (19/166), 13,3% en el cuarto (18/135), 14,6% en el quinto (15/103) y 11% en el sexto (9/82). Además, mencionan que el 40% de los embarazos ocurre en el primer ciclo. En la Unidad de Reproducción Humana de la Pontificia Universidad Católica de Chile recomendamos limitar a tres ciclos de inseminación intrauterina en pacientes mayores de 38 años y hasta seis en casos de mujeres de 37 años o menos. En estas últimas, se procede a realizar una laparoscopía diagnóstica para descartar endometriosis al cabo de tres ciclos no conceptionales, luego de lo cual se completa con hasta tres ciclos más antes de derivar a alta complejidad. En nuestra Unidad, 51,4% de los embarazos ocurren en el primer ciclo; 27,9%, en el segundo; 14%, en el tercero; y solo 6,7% entre el cuarto y sexto ciclo. Las tasas globales de embarazo clínico por ciclo son similares en los tres primeros intentos (11,9%, 10,7% y 9,6%, respectivamente), cayendo en forma significativa a partir del cuarto ciclo (5,4%).

### Número de espermatozoides inseminados

Ciertamente, la técnica de la inseminación intrauterina homóloga no está indicada para casos de factor masculino severo, por lo que cada laboratorio de reproducción humana deberá establecer un límite inferior de recuperación espermática, bajo el cual sea recomendable acceder a fertilización *in vitro*/inyección intracitoplasmática de espermatozoides. Se han publicado puntos de corte de 1, 2 y 5 millones de espermatozoides móviles recuperados para indicar la inseminación intrauterina (3, 11, 12), pero en la práctica, cada centro deberá establecer su propio punto de corte según los resultados obtenidos. La Unidad de Reproducción Humana de la Pontificia Universidad Católica de Chile trabaja con 1 millón de espermatozoides móviles recuperados como límite para indicar la inseminación intrauterina desde hace más de 15 años. Sobre ese valor, no obtenemos diferencias significativas en las tasas de embarazo clínico, aunque bajo el mismo, las

**Figura 63-5. Embarazos según número de espermatozoides móviles recuperados**



tasas caen en forma significativa, como aparece representado en la Figura 63-5.

### Factores de infertilidad presentes

La influencia que ejercen los factores de infertilidad presentes sobre los resultados de ciclos de la inseminación intrauterina homóloga es innegable. Podemos agrupar dentro de los factores de buen pronóstico al factor ovulatorio con reserva ovárica conservada, al factor cervical, coital y a la infertilidad inexplicada. Encabezando la lista de los factores de mal pronóstico se encuentran la avanzada edad reproductiva, la reserva ovárica disminuida, el factor masculino, el factor tubario corregido y la endometriosis moderada a severa. Finalmente, es obvio que a mayor número de factores diagnosticados, peor será el resultado esperado con la técnica.

### Tiempo de infertilidad

Sin duda que mientras mayor sea el tiempo de exposición al embarazo, mayor será la probabilidad de encontrar uno o más factores suficientemente potentes para explicar la ausencia de gestación,

tales como factor masculino, tubario o endometriosis. Sumado al hecho innegable de que a mayor tiempo transcurrido, por lo general nos enfrentamos a una paciente de mayor edad, es que muchos explican la baja significativa en los resultados obtenidos con la inseminación intrauterina en parejas con más de cinco años de exposición a embarazo. El antecedente de embarazos previos con la misma pareja es un factor favorable al momento de analizar los resultados obtenidos con la inseminación intrauterina homóloga, como describe Guven en su serie (2008), donde obtiene 23,1% de embarazos clínicos por ciclo en parejas con infertilidad secundaria y solo 7,9% en infertilidades primarias.

### Momento de la inseminación

Para obtener los mejores resultados es preciso programar la inseminación lo más cercano al momento ovulatorio posible. Para esto contamos con el seguimiento folicular ecográfico transvaginal y con la medición de la hormona luteinizante urinaria mediante diversos kit comerciales. En la Unidad de Reproducción Humana de la Pontificia Universidad Católica de Chile, como en la mayoría de centros de medicina reproductiva, se realiza una sola inseminación 36 horas luego de la administración de hCG 5000 UI en casos de hormona luteinizante urinaria negativa, y 24 horas post hCG en casos de hormona luteinizante urinaria positiva. Claman et al. (2004) publicaron que no existen diferencias en los resultados si la inseminación se realiza a las 33 horas o 39 horas después de la administración de hCG. Sin embargo, en nuestra Unidad hay diferencias significativas en las tasas de embarazo clínico obtenidas si la inseminación se realiza pre o post-ovulatoria. Estos resultados se encuentran expresados en la Tabla 63-2.

### RESUMEN

Las técnicas de medicina reproductiva de baja complejidad representan un porcentaje amplio del arsenal terapéutico a ofrecer a las parejas infértiles.

**Tabla 63-2. Embarazos según sincronía con ovulación en IIU (2003-2006, P < 0.04)**

	Ciclos	Embarazos	%
Ovuladas	324	31	9,6
No ovuladas	924	129	14,0
Total	1.248	160	12,8

De hecho, constituyen la base de la pirámide y es preciso conocer muy bien sus indicaciones y limitaciones. Las variables que influyen en los resultados deben ser ampliamente discutidas con la pareja al momento de ser propuestas, velando por alcanzar la eficiencia, con bajos índices de multigestación, siendo además proporcionales a su condición y respetando las creencias de los pacientes. El bajo costo de estas terapias las hace de elección previa a la fertilización *in vitro* en la mayoría de nuestras parejas infértils.

### Lecturas recomendadas

- Aboulghar M, Mansour R, Serour G et al. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertile Steril.* 2001; 75: 88-91.
- Agarwal SK, Buyalos RP. Clomiphene citrate with intrauterine insemination: is it effective therapy in women above the age of 35 years? *Fertil Steril.* 1996 Apr; 65 (4): 759-763.
- Albisu M, Ramón O, Corcóstegui B et al. Tasa de embarazo en inseminación artificial conyugal en relación con el número de ciclo. *Rev Iberoam Fertil.* 2006; 23 (4): 217-221.
- Claman P, Wilkie V, Collins D. Timing intrauterine insemination either 33 or 39 hours after administration of human chorionic gonadotropin yields the same pregnancy rates as after superovulation therapy. *Fertil Steril.* 2004 Jul; 82 (1): 13-16.
- Duran HE, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S. Intrauterine insemination: a systematic review on

- determinants of success. *Hum Reprod Update.* 2002 Jul-Aug; 8 (4): 373-384.
- ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update.* 2009 May-Jun; 15 (3): 265-277. Epub 2009 Feb 23. Review.
- Ghosh C, Buck G, Priore R, Wacktawski-Wende J, Severino M. Follicular response and pregnancy among infertile women undergoing ovulation induction and intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2003 Aug; 80 (2): 328-335.
- Guven S, Gunalp GS, Tekin Y. Factors influencing pregnancy rates in intrauterine insemination cycles. *J Reprod Med.* 2008 Apr; 53 (4): 257-265.
- Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril.* 1998 Aug; 70 (2): 207-213.
- Ibérico G, Vioque J, Ariza N et al. Analysis of factors influencing pregnancy rates in homologous intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2004 May; 81 (5): 1308-1313.
- Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K et al. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001 Jan; 80 (1): 74-81.
- Makkar G, Ng EH, Yeung WS, Ho PC. Prognostic factors for successful outcome in patients undergoing controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination. *Hong Kong Med J.* 2003 Oct; 9 (5): 341-345.
- Merviel P, Heraud MH, Grenier N et al. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril.* 2010 Jan; 93 (1): 79-88. Epub 2008 Nov 8. Review.
- Osuna C, Matorras R, Pijoan JI, Rodríguez-Escudero FJ. One versus two inseminations per cycle in intrauterine insemination with sperm from patients' husbands: a systematic review of the literature. *Fertil Steril.* 2004 Jul; 82 (1): 17-24.
- Tomlinson MJ, Amissah-Arthur JB, Thompson KA et al. Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum Reprod.* 1996 Sep; 11 (9): 1892-1896.
- Van der Westerlaken LA, Naaktgeboren N, Helmerhorst FM. Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age, and sperm parameters. *J Assist Reprod Genet.* 1998 Jul; 15 (6): 359-364.
- Wang X, Chen C, Wang L et al. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil & Steril.* 2003; 79: 577-584.

## Capítulo 64

# TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD

CARLOS TRONCOSO R.

## INTRODUCCIÓN

Un hito en el desarrollo de la medicina reproductiva fue la introducción de la fecundación *in vitro* (FIV) por Robert Edwards y Patrick Steptoe, en 1978, ya que revolucionó el tratamiento de la infertilidad y permitió que muchas parejas con esterilidad por factor tubo peritoneal severo pudieran tener hijos, estimándose que a la fecha han nacido más de 5,5 millones de niños en todo el mundo producto de las técnicas de reproducción asistida.

La fecundación *in vitro*, en términos básicos, es un tratamiento de reproducción asistida que consiste en la inseminación del óvulo en el laboratorio, en condiciones de cultivo celular *in vitro*. Para esto es necesario la obtención y preparación de los gametos, evaluación de la fecundación luego de la inseminación, cultivo y evaluación del desarrollo embrionario y posterior transferencia de los embriones a la cavidad endometrial.

Si bien este es el concepto inicial de la fecundación *in vitro*, con el desarrollo tecnológico y con el mayor conocimiento de la fisiología reproductiva, se han asociado diversas técnicas como la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), cultivos embrionario prolongados, criopreservación embrionaria, diagnóstico genético preimplantacional (DPI), y programas de donación de gametos, temas que serán revisados en el desarrollo de este capítulo.

## INDICACIONES

La fecundación *in vitro* se desarrolló en un comienzo para el tratamiento de la infertilidad tubárica severa, pero con el transcurso del tiempo se sumaron varias otras indicaciones, entre las que podemos destacar las siguientes:

### Factor tubárico:

- Factor masculino severo o con semen no apto para la inseminación artificial
- Fracaso de tratamientos de inseminación artificial
- Edad reproductiva avanzada de la mujer
- Falla ovárica y baja reserva ovárica
- Alta respuesta en ciclos de inseminación artificial
- Inseminación en óvulos provenientes de programas de criopreservación
- Programas de diagnóstico genético preimplantacional (PGD)
- Programa de donación de ovocitos

En el caso de la infertilidad por factor tubárico, la fertilización *in vitro* es claramente superior a la cirugía, y así se evita el riesgo quirúrgico y las eventuales complicaciones tardías como puede ser un embarazo ectópico.

Cuando el factor masculino no es severo, el semen no es apto para inseminación artificial o no se consigue la gestación tras cuatro intentos, se aconseja pasar a fertilización *in*

*vitro*. En específico, en este caso, nuestro grupo aconseja realizar fertilización *in vitro*-inyección intracitoplasmática de espermatozoides, ya que se presume que las alteraciones en el proceso de fecundación pueden estar presentes. En casos de patologías severas del semen el tratamiento es esta última, lo que en su momento fue un verdadero hito en la medicina reproductiva, permitiendo acceder a tratamiento a pacientes que hasta ese momento requerían acudir a bancos de semen para conseguir un embarazo.

Cuando estamos frente a mujeres de edad avanzada, entendiendo esta desde el punto de vista reproductivo sobre los 40 años o cuando estamos frente a mujeres con deterioro en su función ovárica, o en concreto con una baja reserva ovárica, se aconseja ir directamente a la fecundación *in vitro*, ya que en este grupo específico es donde mayor eficiencia debemos buscar en los tratamientos.

Algunas técnicas complementarias en los tratamientos de reproducción asistida, como el diagnóstico genético preimplantatorio (PGD, por sus siglas en inglés), requieren la realización de una fecundación *in vitro* con inyección intracitoplasmática de espermatozoides para poder tener al embrión en el laboratorio y someterlo a la biopsia embrionaria antes de la implantación, permitiendo así hacer el estudio correspondiente en cada caso según lo requiera.

## ETAPAS DE LA FECUNDACIÓN *IN VITRO*

### Estimulación ovárica

Por lo habitual los tratamientos de fecundación *in vitro* se realizan en ciclos estimulados, ya que las tasas de éxito son superiores a los obtenidos en ciclos naturales. Si bien hace algunos años existía el concepto de que a mayor número de óvulos, era mayor la probabilidad de embarazo, en la actualidad existe suficiente evidencia de que las estimulaciones muy agresivas no aumentan esta probabilidad e incluso la disminuyen, en apariencia por alteraciones en la calidad ovocitaria,

generando mayor número de embriones aneuploidos con limitada capacidad de implantación y viabilidad.

La tendencia presente es realizar estimulaciones con dosis bajas de gonadotropinas, obteniendo menos óvulos, pero de mejor calidad, mayor número de embriones euploidos y con ello mejores tasas de implantación y gestación.

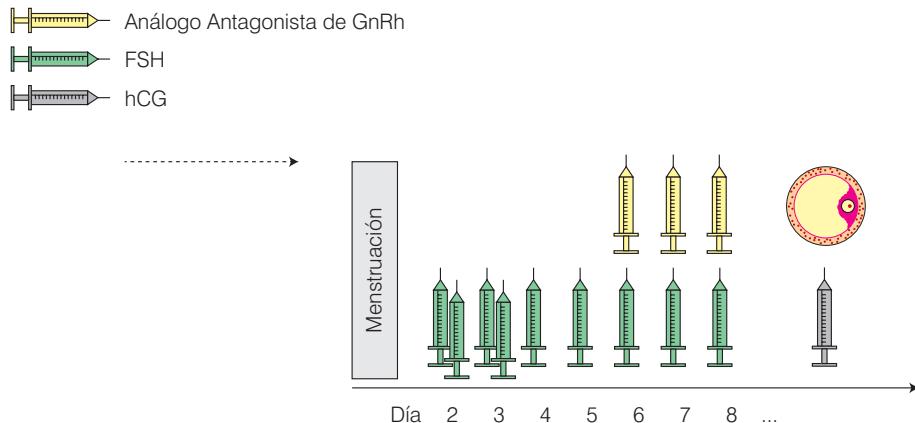
Si bien existen diversos protocolos de estimulación, en términos generales la gran mayoría de los ciclos utiliza gonadotropinas para el desarrollo folicular múltiple y análogos de la GnRh para controlar un eventual *peak* prematuro de la hormona luteinizante, siendo los análogos agonistas los más utilizados de modo tradicional, pero en los últimos años, los análogos antagonistas son de gran uso, principalmente en pacientes con riesgos de hiperestimulación ovárica y en baja reserva ovárica, ya que nos permite utilizar diferentes herramientas en cada caso en particular.

Los medicamentos orales, como el citrato de clomifeno o el letrozol, son utilizados como medicamentos adyuvantes en algunos casos específicos, pero casi siempre su uso es limitado en los tratamientos de fecundación *in vitro*.

En general, la estimulación ovárica comienza entre los tres primeros días de regla, postverificación del reposo ovárico por medio de una ecografía transvaginal. La administración de los medicamentos comprende en promedio cerca de 10 días hasta conseguir tener folículos mayores a 18 mm de diámetro medio, con lo cual ya es factible programar la captura ovocitaria, gatillando la maduración folicular por medio de la simulación del *peak* endógeno de la hormona luteinizante con el uso de la gonadotropina coriónica humana (HCG) inyectable (Figura 64-1).

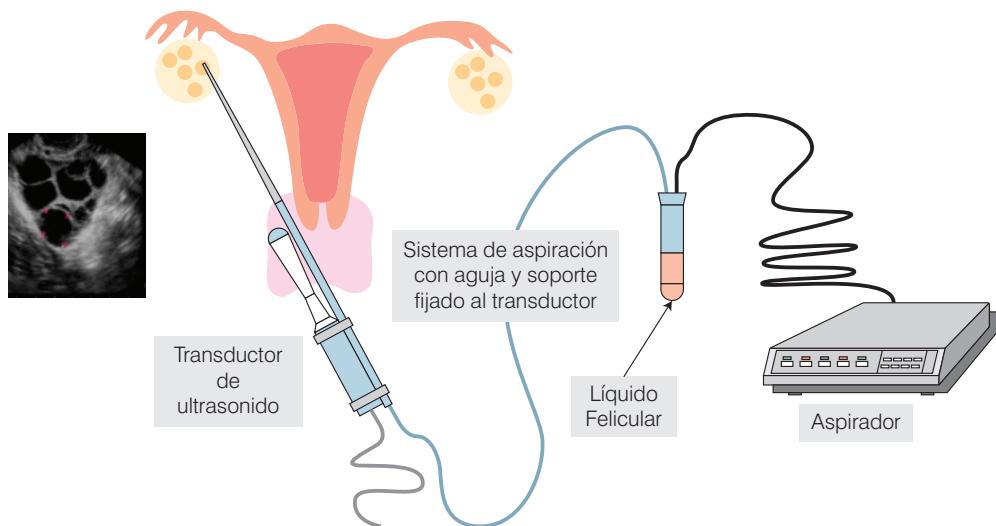
### Captura ovocitaria

Este procedimiento se realiza 36 horas después de la administración de la gonadotropina coriónica humana. Su realización más precoz puede resultar en una menor captura ovocitaria y por otro lado retrasarla aumentará el riesgo de ovulación y fracaso del procedimiento.

**Figura 64-1.** Esquema de estimulación ovárica para ciclo de reproducción asistida de alta complejidad

La aspiración de óvulos o punción folicular es un procedimiento ambulatorio que se realiza bajo anestesia y guiado por una ecografía transvaginal. Con una aguja de entre 17 y 19 G se utiliza un dispositivo automático para generar presión de vacío. Previo a esto se realiza una limpieza vaginal con solución salina y se suele utilizar profilaxis antibiótica (Figura 64-2).

Bajo visión ecográfica se realiza la punción de todos los folículos de mayor tamaño, proceso que suele tardar cerca de 10 minutos. El líquido folicular es llevado de inmediato al laboratorio de fertilización *in vitro*, donde los embrionólogos identifican los óvulos y son dejados en los incubadores para su posterior inseminación.

**Figura 64-2.** Diagrama del sistema de aspiración ovocitaria guiada bajo ultrasonografía transvaginal

Si bien este es un proceso rutinario en nuestra especialidad, no está exento de complicaciones, siendo entre las más frecuentes el hemoperitoneo, hematomas e incluso se han descrito lesiones de estructuras adyacentes e infecciones pélvicas.

### Inseminación ovocitaria

Entre 4 y 6 horas tras la punción folicular se inseminan los óvulos. Para ello es necesaria la muestra de semen que se obtiene por masturbación y en algunos casos específicos por medio de una aspiración de epidídimo o biopsia testicular. Una vez obtenida esta muestra se le realiza un espermiograma y una separación espermática. Para la fecundación *in vitro*, cada óvulo se insemina con entre 50.000 y 100.000 espermatozoides móviles por 17 a 20 horas. Transcurrido ese período se evalúa la fecundación. En el caso de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides, el procedimiento consiste en la microinyección de un espermatozoide en el interior de un ovocito que de manera previa se ha decumulado. Esta técnica se realiza en los casos en que no se puede realizar la fecundación *in vitro* convencional, entre los que podemos destacar: factor masculino severo, fallo de fecundación previa, azoopermia, “semen valioso” como por ejemplo el congelado en un paciente con tratamiento oncológico o quirúrgico que comprometa su función testicular, necesidad de biopsia embrionaria posterior, inseminación de óvulos vitrificados, fallo de fecundación en inseminación artificial previa, etcétera.

### Cultivo embrionario

Una vez evaluada la fecundación, todos los embriones quedan en observación bajo condiciones controladas para evaluar el desarrollo embrionario hasta el momento de la transferencia, la que tradicionalmente se realiza al tercer día del desarrollo embrionario. Sin embargo, también se pueden efectuar cuando los embriones están en estadio de blastocito, lo cual corresponde al quinto o sexto día del desarrollo embrionario. Para alcanzar este estadio los embriones pueden cultivarse sobre una monocapa de células

endometriales humanas (cocultivo) o con medios que pretenden conseguir imitar lo más posible el entorno fisiológico del embrión (medios secuenciales). Todo este proceso de evaluación del desarrollo embrionario se realiza bajo estrictas condiciones de cultivo que involucran incubadores que entregan al cultivo embrionario las condiciones óptimas para que se desarrolle, controlando la temperatura, humedad, presión, pH y concentración de gases en forma estricta por diversos sistemas de monitoreo.

En los últimos años se han desarrollado los incubadores con tecnología Time Lapse, la que básicamente corresponde a un incubador tri-gas con un microscopio-cámara incorporado que envía información de manera constante a un computador. Con este tipo de dispositivos se ofrece la posibilidad de cultivar embriones en un entorno muy controlado, capturando a su vez imágenes a intervalos de entre 5 y 20 minutos. Este tipo de tecnología se ha utilizado durante décadas, en especial en el área de la investigación, pero ahora último, y gracias a los grandes avances en la bioinformática, los sistemas han evolucionado desde versiones caseras a equipos con aplicación clínica.

### Transferencia embrionaria

Hasta hace poco tiempo la transferencia embrionaria era el paso final del proceso de la fecundación *in vitro* al que se le prestaba poca atención, situación que ha cambiado últimamente, al quedar clara la importancia de este proceso en las tasas de gestación.

En la actualidad la transferencia embrionaria se realiza casi en exclusivo por vía vaginal a la cavidad endometrial, siendo muy poco frecuente los casos en que se emplea otra vía, como la transferencia tubárica de embriones.

Se aconseja siempre al inicio de la evaluación de la paciente realizar una “prueba de transferencia”, con el fin de verificar que este procedimiento es posible sin dificultad, ya que de no lograrse o ser difícil, debe efectuarse una dilatación cervical o una histeroscopía con la debida anticipación.

La transferencia embrionaria se realiza en una sala operatoria adyacente al laboratorio de fecundación *in vitro*, con el fin de evitar la exposición de los embriones a condiciones ambientales adversas. Este procedimiento debe ser lo más atraumático y preciso posible, por lo cual se recomienda realizarlo bajo visión ecográfica, a pesar de no existir evidencia de que esto aumente las probabilidades de gestación. También es importante el tipo de cánulas que se utiliza, siendo las más aconsejables aquellas blandas y maleables para poder dirigir su entrada, disminuyendo así el riesgo de lesión del canal endocervical o endometrio.

Otro cambio importante es el número de embriones a ser empleados en la transferencia, ya que con el mejoramiento de las técnicas de fecundación *in vitro* no es necesario transferir un alto número de embriones para intentar conseguir el embarazo, siendo ahora lo indicado buscar el embarazo único, para lo cual debemos privilegiar la transferencia de un solo embrión en cada transferencia embrionaria.

### Criopreservación embrionaria

La mejora en el laboratorio de la reproducción asistida ha hecho posible que los embriones viables que no fueron transferidos puedan ser criopreservados para con posterioridad ser descongelados y transferidos, incrementando así las tasas acumulativas de gestación. En la actualidad, la técnica utilizada de criopreservación embrionaria es la vitrificación, técnica que ha mejorado mucho las tasas de sobrevida de los embriones y las tasas de gestación al ser empleados. Es un procedimiento relativamente simple y que requiere poco tiempo, permitiendo completarse en períodos más cortos que la repetición de ciclos en fresco y a un costo menor.

El tratamiento de la paciente en un ciclo de transferencia de embriones criopreservados se basa en conseguir una preparación adecuada del endometrio y una receptividad óptima que permita la implantación del embrión. Para ellos es necesario conseguir la sincronía del endometrio con el estado embrionario.

Esta sincronía la podemos lograr tanto en ciclos naturales como en ciclos sustituidos, con estimulación estrogénica.

En el ciclo natural se realiza un seguimiento folicular hasta conseguir la ovulación. Una vez conseguida esta se inicia el apoyo de la fase lútea con progesterona, la cual sirve para sincronizar, según su comienzo, con los días de desarrollo embrionario del embrión a transferir.

En el ciclo sustituido se inyecta un análogo de la GnRh en dosis de 3,75 miligramos, a mitad de la fase lútea del ciclo, y previo a la transferencia. Con la regla se verifica el reposo ovárico y se inicia el estímulo estrogénico, el cual puede ser vía oral o transdérmica. Cerca de 14 días después se realiza una nueva ecografía para evaluar el grosor y la estructura endometrial. Con un grosor mayor a 6 mm se programa la transferencia, la que se sincroniza con el inicio de la progesterona según el día del desarrollo embrionario.

La política actual es transferir uno o dos embriones, según sea el caso, con el fin de disminuir el riesgo del embarazo múltiple.

La edad máxima hasta la que la paciente puede transferirse los embriones criopreservados es hasta los 50 años, según la política de nuestro grupo y siguiendo recomendaciones internacionales.

### FACTORES PRONÓSTICOS EN FECUNDACIÓN *IN VITRO*

Las probabilidades de éxito de cada fecundación *in vitro* es multifactorial, y entre los principales está la respuesta ovárica y la calidad embrionaria. Para predecir la respuesta ovárica de cada paciente a la medicación se han utilizado diversos marcadores clínicos, de laboratorio y ecográficos, pero no cabe duda de que la edad de la mujer es el indicador más importante de todos, demostrándose diferencias en el número de óvulos recuperados, embriones disponibles, tasas de implantación, tasas de gestación y recién nacidos vivos, según la edad de la paciente.

Otro de los principales indicadores es la reserva ovárica, siendo hasta el momento una de las

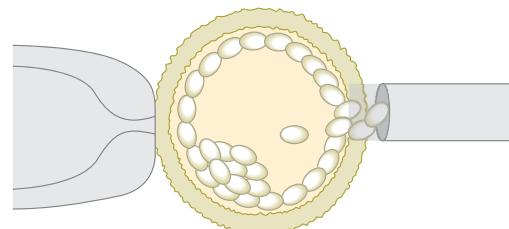
mejores pruebas disponibles la propia respuesta a la estimulación ovárica. Entre los marcadores bioquímicos, en la actualidad uno de los más útiles parece ser la hormona antimülleriana, tanto para la alta como para la baja respuesta, en especial en esta última situación si sus valores son inferiores a 1,2 ng/ml.

## DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL

Las alteraciones genéticas suponen una importante causa de infertilidad, fallas en el proceso de implantación y causas de aborto repetido. Los avances en las últimas décadas en el conocimiento de las bases moleculares de diversas enfermedades, junto con el desarrollo de nuevas tecnologías empleadas en el estudio del DNA, han permitido establecer aproximaciones diagnósticas precoces y de mayor exactitud para un gran número de patologías congénitas. El diagnóstico genético preimplantacional (PGD) tiene como objetivo principal la evaluación precoz de enfermedades genéticas, proporcionando una opción reproductiva a parejas con alto riesgo de transmisión de patologías hereditarias, planificando desde el principio embarazos sanos.

El diagnóstico genético preimplantacional se ha desarrollado gracias a los avances producidos en dos campos específicos: las técnicas de reproducción asistida, en específico la fertilización *in vitro*, y el desarrollo de las técnicas de biología molecular como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) y más recientemente la hibridación genómica comparativa (CGH) y los arrays basados en esta tecnología (aCGH), que permiten la detección de anomalías génicas y cromosómicas en una única célula. De esta manera, en un ciclo de fertilización *in vitro* se obtienen varios embriones en los cuales se analiza su material genético, ya sea por biopsia de una o dos células (blastómeros), en el tercer día de desarrollo embrionario o una biopsia de trofoblasto en estadio de blastocito, lo que permite la transferencia de aquellos embriones

**Figura 64-3.** Esquema representativo del método de obtención de una o dos células para el diagnóstico preimplantacional



caracterizados como genéticamente normales (Figura 64-3).

Actualmente podemos agrupar los tipos de diagnósticos genético preimplantacional en dos grandes grupos:

### 1. PGD para enfermedades monogénicas

Estas enfermedades son las causadas por la mutación de un único gen. Hay descritas más de dos mil patologías para las que se ha caracterizado el gen implicado y sus mutaciones. Estas mutaciones representan los cambios en la secuencia de ADN que determinan la ausencia o alteración de la proteína para la que codifica el gen. Habitualmente estas mutaciones constituyen un riesgo elevado de ser heredadas por la descendencia de quienes la padecen o de aquellos que la portan. Las enfermedades monogénicas se pueden clasificar en función de su patrón de herencia en: autosómicas (el gen afectado se localiza en los cromosomas no sexuales) y herencia ligada al sexo (el gen implicado se localiza en el cromosoma X).

Ahora existe un número importante de enfermedades conocidas para las que se puede realizar el diagnóstico genético preimplantacional (PGD), pero la técnica no se restringe solo a las ya conocidas, porque pueden ser igualmente estudiadas otras alteraciones, siempre que se disponga de suficiente información específica del caso y se desarrolle un protocolo de trabajo a nivel de una única célula.

## 2. PGD para anomalías cromosómicas

Se diferencian dos grupos:

### **Portadores de anomalías estructurales.**

Este tipo de anomalías afectan a la estructura de cromosomas específicos e implican la rotura y reorganización de fragmentos de uno o más cromosomas, destacando las translocaciones y las inversiones.

### **Portadores de anomalías numéricas para los cromosomas sexuales.**

Suelen ser menos graves que los trastornos estructurales autosómicos. La alta frecuencia de mosaicismo en pacientes con alteraciones en los cromosomas sexuales hace que muchos de ellos solo tengan defectos leves en el desarrollo.

### **Screening de aneuploidías**

El diagnóstico genético preimplantacional se ha aplicado también como una herramienta adicional en varios grupos de pacientes, considerados como de mal pronóstico. En estos casos la técnica es conocida como *preimplantational genetic screening* (PGS). Esta se ha indicado principalmente en mujeres de edad avanzada (sobre los 38 años), en casos de fallo repetido de implantación tras la fecundación *in vitro* (más de tres sin conseguir el embarazo), en parejas con aborto recurrente de causas desconocida y en parejas con factor masculino severo. Las dos primeras indicaciones han sido motivo de controversia en los últimos años, por la publicación de varios estudios prospectivos, sobre todo en el grupo de edad materna avanzada. Por otra parte, estas investigaciones han sido ampliamente cuestionadas debido a los criterios de inclusión y a la metodología empleada, en especial por la técnica de biopsia embrionaria y el análisis cromosómico realizado. En la mayoría de los centros, la técnica más utilizada hasta ahora ha sido la hibridación *in situ* fluorescente para un número limitado de cromosomas, siendo más común el análisis de nueve cromosomas que permite la detección de cerca del 83% de

las aneuploidías presentes en abortos espontáneos. En los últimos años se han desarrollado técnicas que permiten el análisis de todos los cromosomas, como lo es la hibridación genómica comparativa (CGH) o los arrays de CGH. Con la aplicación de estas técnicas serán necesarios nuevos estudios para valorar su eficacia en las diferentes indicaciones de PGS.

## DONACIÓN DE ÓVULOS

La donación de óvulos es la técnica de reproducción asistida en la que el gameto femenino es aportado por una mujer distinta a quien recibirá el embrión resultante.

Las tasas de gestación conseguidas mediante esta técnica son las más elevadas dentro de los diferentes tratamientos, lo que se debe en lo fundamental a las características de los óvulos donados, los cuales por lo habitual son el resultado de estimulaciones ováricas de mujeres jóvenes, lo que reduce de forma considerable los problemas relacionados con la baja cantidad y calidad ovocitaria, en mujeres de mayor edad.

El éxito de los tratamientos de reproducción asistida depende en gran medida de la optimización de los distintos protocolos de estimulación ovárica, para conseguir ovocitos y embriones de buena calidad. En la actualidad, además de conseguir gametos de calidad suficiente para poder implantar, hay que lograr que el tratamiento para la estimulación ovárica sea para la paciente sencillo, cómodo, seguro y costo-eficiente.

Los requisitos generales para participar del programa de ovoidonación incluyen:

- Edad comprendida entre 18 y 35 años.
- No presentar antecedentes familiares ni personales de enfermedades de transmisión genética, psiquiátricos, depresión, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, alcoholismo, cáncer de mama.
- Sin antecedentes médicos ni quirúrgicos de interés.
- Que acepten y firmen el consentimiento informado para la donación de ovocitos.

Si se cumplen todos estos requisitos, pueden continuar con el proceso para ingresar al programa de ovodonación, siguiendo con la evaluación médica general, psicológica y ginecológica, la que incluye una evaluación de la reserva ovárica.

Entre los análisis que se solicitan, están las serologías para hepatitis B, C, VIH, sífilis, cultivos vaginales, cariotipo y grupo sanguíneo. Si todo está normal la paciente es aceptada en el programa, el cual tiene entre sus características ser absolutamente anónimo, es decir, la donante no sabe quiénes serán los receptores y estos no saben quién será la donante. La asignación de una donante a una paciente se basa en la raza, grupos sanguíneos y características fenotípicas de esta última, donde se detalla el peso, la talla, el índice de masa corporal, raza, grupos sanguíneos, color de piel, color de ojos, color del pelo, textura del pelo y contextura física.

El procedimiento contempla la preparación tanto de la donante como de la receptora.

La donante es sometida a una estimulación ovárica, siendo ahora el protocolo más utilizado, el que contempla dosis baja de gonadotropinas que se inician entre los tres primeros días de regla, entre esos días se realiza una ecografía transvaginal para verificar el reposo ovárico y cuantificar el número de folículos antrales. Verificado esto se inicia con las gonadotropinas, utilizando análogos antagonistas de la GnRh, una vez que los folículos mayores miden entre 13 a 14 mm, con el fin de disminuir el riesgo de luteinización prematura. Una vez que tengamos al menos dos folículos sobre 18 mm y 8 sobre 14 mm se programa la punción, para lo cual se utiliza 20 UI de análogos agonistas de GnRh, disminuyendo de este modo el riesgo de presentar un síndrome de hiperestimulación ovárica. La punción folicular se realiza 36 horas después de la inyección del análogo de la GnRh, la cual se efectúa bajo anestesia intravenosa, vía vaginal guiada por ecografía. La donante queda en observación y es dada de alta después de dos horas de observación.

Por su parte, la receptora es sometida a una preparación endometrial, y para ello en los casos

en que hay función ovárica, se realiza una ecografía en la mitad de la fase lútea para descartar cualquier patología ovárica. Según ello se administra una análogo agonista de la GnRh de depósito (3,75 mg), para bloquear la actividad ovárica durante el siguiente ciclo; esto no es necesario en los casos en que no exista actividad ovárica. Una vez que llega la regla se verifica el reposo ovárico y se inicia con el estímulo estrogénico, el que puede ser tanto por vía oral como transdérmica. Al cabo de aproximadamente dos semanas se realiza una nueva ecografía para evaluar el grosor y arquitectura del endometrio, donde se espera tener un endometrio mayor a 6 mm de grosor. Consiguiendo este objetivo la receptora mantiene el tratamiento estrogénico y en espera de coordinar el proceso de donación.

Hasta hace algunos años la sincronización se hacía de dos formas: una era que tanto las donantes como las receptoras iniciaran sus respectivos tratamientos de manera independiente según su ciclo menstrual, de modo que cuando una donante se programa para la función folicular, se busca entre las receptoras que estén esperando una donación, aquella que sea compatible por grupo sanguíneo y características fenotípicas. La otra alternativa era programar el inicio tanto de la donante como de la receptora para que fueran en paralelo.

Tanto la coordinación en series como la coordinación en paralelo tienen sus limitaciones. En la coordinación en serie la espera por parte de la receptora de la donante más adecuada puede ser prolongada, aumentando el riesgo de sangrado por descamación endometrial, como también el aumento de tasas de cancelación de tratamientos. Por otro lado, la coordinación en paralelo, la donación está condicionada a la evolución de la estimulación de la donante.

Un aspecto fundamental para optimizar el programa de donación ha sido la creación de bancos de ovocitos de donantes. Esto ha sido posible gracias a la incorporación en las técnicas de laboratorio de la vitrificación de ovocitos. Esto ha permitido una programación más precisa, evitar

la creación de listas de espera en los programas, realizar coordinaciones, independiente de la fase del ciclo en la que se encuentren donante y receptora, repetir donaciones en caso necesario, sin postergar la donación a la receptora.

Los resultados de los programas de donación de óvulos son los más exitosos de todos. Nuestra política consiste en realizar donaciones de un número suficiente de ovocitos para que la transferencia se efectúe con embriones de buena calidad. En relación con los buenos resultados, se ha producido con el transcurso del tiempo una marcada disminución en el número de embriones transferidos por procedimiento, sin que ello haya supuesto una disminución en las tasas de gestación. Esto ha sido posible debido al constante incremento en la tasa de implantación embrionaria, resultado del desarrollo en las condiciones de cultivo. La reducción en el número de embriones transferidos es la tendencia generalizada en los centros de reproducción humana de primera línea, con el fin de reducir las tasas de embarazos múltiples y principalmente los de alto número.

Otro punto importante es el que exista una edad límite hasta la cual realizar los tratamientos. Nuestro grupo ha decidido realizarlos hasta los 50 años de la mujer, basados principalmente en recomendaciones internacionales y la evidencia disponible del mayor riesgo materno y perinatal sobre esa edad. De la misma forma se aconseja a toda mujer sobre los 40 años ser sometida a una evaluación médica multidisciplinaria para pesquisar o controlar eventuales patologías médicas que ya pudieran presentarse.

### Lecturas recomendadas

Cobo A, Garrido N, Pellicer A, Remohí J. Six years' experience in ovum donation using vitrified oocytes: report of cumulative outcomes, impact of storage time, and development of a predictive model for oocyte survival rate. *Fertil Steril*. 2015; 6 (15): 01866-7.

Dahdouh EM, Balayla J, García-Velasco JA. Impact of blastocyst biopsy and comprehensive chromosome

screening technology on preimplantation genetic screening: a systematic review of randomized controlled trials. *Reprod Biomed Online*. 2015 Mar; 30 (3): 281-289.

Dominguez F, Meseguer M, Aparicio-Ruiz B, Quiñonero A, Simon C. New strategy for diagnosing embryo implantation potential by combining proteomics and time-lapse technologies. *Fertil Steril*. 2015 Oct; 104 (4): 908-914.

Dominguez F, Meseguer M, Simon C. New strategy for diagnosing embryo implantation potential by combining proteomics and time-lapse technologies. *Fertil Steril*. 2015 Oct; 104 (4): 908-914.

Edwards RG. Maturation in vitro of human ovarian oocytes. *Lancet*. 1965; 2; 926-929.

Edwards RG, Steptoe PC and Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol*. 1980; 87; 737-756.

Elpinki C, Harper J. IVF culture media: past, present and future. *Hum Reprod Update*. 2015; 21 (1): 39-55.

Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011 Jul; 26 (7): 1616-1624.

Gardner DK, Meseguer M, Rubio C, Treff NR. Diagnosis of human preimplantation embryo viability. *Hum Reprod Update*. 2015 Jan 6. pii: dmu064. [Epub ahead of print] Review.

Harper J, Geraedts J, Borry P, Cornel MC, Dondorp WJ, Gianaroli L et al. ESHRE and EuroGentest2. Current issues in medically assisted reproduction and genetics in Europe: research, clinical practice, ethics, legal issues and policy. *Hum Reprod*. 2014 Aug; 29 (8): 1603-1609.

Inhorn M, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update*. 2015; 21; 4; 411-426.

Kawwass JF, Monsour M, Crawford S et al. Trends and outcomes for donor oocyte cycles in the United States, 2000-2010. *JAMA*. 2013; 11; 310; 22: 2426-2434.

Labarta E, Bosch E, Pellicer A. Impact of ovarian stimulation with gonadotrophins on embryo aneuploidy. *Hum Reprod Update*. 2014; 20; 6: 964.

- Lyerly M, Faden M, Bankowski M et al. The social implications of embryo cryopreservation. *Fertil Steril.* 2005; 84; 4: 824-832.
- Meseguer M, Rubio I, Cruz M, Basile N, Marcos J, Requena A. Embryo incubation and selection in a time-lapse monitoring system improves pregnancy outcome compared with a standard incubator: a retrospective cohort study. *Fertil Steril.* 2012 Dec; 98 (6): 1481-1489.
- Munne S. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy and translocations using array comparative genomic hybridization. *Curr Genomics.* 2012 Sep; 13 (6): 463-470.
- Polinder S, Heijnen EM, Macklon NS, Habbema JD, Fauser BJ, Eijkemans MJ. Cost-effectiveness of a mild compared with a standard strategy for IVF: a randomized comparison using cumulative term live birth as the primary endpoint. *Hum Reprod.* 2008 Feb; 23 (2): 316-323. Epub 2007 Nov 22.
- Remohí J, Bellver J, Pellicer A. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. 4ta ed. 2012.
- Remohí J, Gartner B, Pellicer A et al. Pregnancy and birth rates after oocyte donation. *Fertil Steril.* 1997; 67; 717-723.
- Rubio C, Giménez C, Fernández E et al. Spanish Interest Group in Preimplantation Genetics, Spanish Society for the Study of the Biology of Reproduction. The importance of good practice in preimplantation genetic screening: critical viewpoints. *Hum Reprod.* 2009; 24; 2045-2047.
- Rubio C, Rodrigo L, Mir P, Milán M, Al-Asmar N, Campos-Galindo I, Garcia S, Simon C. Use of array comparative genomic hybridization (array-CGH) for embryo assessment: clinical results. *Fertil Steril.* 2013 Mar 15; 99 (4): 1044-1048.
- Soares S, Troncoso C, Bosch E et al. Age and uterine receptiveness: predicting the outcome of oocyte donation cycles. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90; 4399-404.
- Sterckx S, Cockbain J, Howard HC, Borry P. "I prefer a child with...": designer babies, another controversial patent in the arena of direct-to-consumer genomics. *Genet Med.* 2013; 15 (12): 923-924.
- Sterrenburg MD, Veltman-Verhulst SM, Macklon NS, Broekmans FJ, Fauser BC. Clinical outcomes in relation to the daily dose of recombinant follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation in vitro fertilization in presumed normal responders younger than 39 years: a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011 Mar-Apr; 17 (2): 184-196.
- Sunkara S, Rittenberg V, Raine-Fenning N. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400135 treatments cycles. *Human Reproduction.* 2011; 27(7): 1768-1774.

## Capítulo 65

# TÉCNICAS DE PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

SERGIO VARELA C., MAURICIO CUELLO F. Y CARLOS TRONCOSO R.

## INTRODUCCIÓN

Las expectativas y proyecto vital de la mujer en términos reproductivos han cambiado de modo sustantivo en las últimas décadas. En la actualidad no es extraño que una mujer, dentro de sus prioridades y derechos reproductivos, decida postergar un embarazo y acotar el número de ellos, a fin de lograr el equilibrio en los distintos ámbitos que su proyecto vital contempla, en particular los ámbitos familiar, de desarrollo laboral y profesional. Desde lo valórico, la mujer tiene derecho a ser madre y a la vez recibir el apoyo médico y consejería que le permita alcanzar de manera armónica su proyecto vital. Junto con esto, los avances científicos han permitido que la mujer en la actualidad tenga la posibilidad de ser madre en muchas condiciones médicas consideradas antes como catastróficas desde el punto vital y reproductivo; por ejemplo, el cáncer. Por eso es que todo médico, y en particular el ginecólogo obstetra, debe conocer las alternativas existentes e informarlas sin sesgo cultural o valórico para que la mujer pueda tomar una decisión informada sobre su futuro reproductivo.

A fin de facilitar la comprensión del lector, y dado que el objetivo de este capítulo es dar una guía sobre cómo aconsejar de forma correcta respecto de la factibilidad de usar las alternativas disponibles en un caso particular, hemos decidido restringir el análisis a las pacientes que desean preservar la fertilidad en una condición *per se*

catastrófica, esto es, la paciente afectada por un cáncer con deseos de fertilidad futura. Resulta de particular interés este ejemplo, ya que el cáncer es una condición que puede afectar a la mujer desde la infancia y a lo largo de toda la vida reproductiva. En cada escenario, las alternativas a considerar serán distintas. Cabe señalar que las opciones de preservación de fertilidad también están disponibles para otros escenarios clínicos donde el tratamiento en una eventualidad puede conllevar compromiso de la fertilidad; por ejemplo, enfermedades autoinmunes. La Tabla 65-1 resume las condiciones no oncológicas asociadas al riesgo de falla ovárica producto del tratamiento recibido.

## CÁNCER Y FERTILIDAD

Se estima que más de 1,5 millones de hombres y mujeres serán diagnosticados de cáncer al año en Estados Unidos, y de estos el 10% aproximado serán menores de 45 años y el 1%, menores de 20 años. La probabilidad de que un recién nacido tenga un cáncer antes de los 20 años es de 1/300 en niños y de 1/333 en niñas.

Si consideramos que los tratamientos de las patologías neoplásicas más frecuentes logran una sobrevida a cinco años cercana al 80% para pacientes en edad fértil y que una de cada 250 personas adultas será un sobreviviente de un cáncer en la infancia, entonces resulta relevante

**Tabla 65-1.** Condiciones médicas no oncológicas en riesgo de falla ovárica postratamiento

<b>Trasplante de médula ósea</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia de células falciformes</li> <li>• Talasemia mayor</li> <li>• Anemia aplásica</li> <li>• Enfermedad autoinmune resistente a la terapia immunosupresora</li> </ul>
<b>Enfermedades autoinmunes que requieren quimioterapia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus eritematoso sistémico</li> <li>• Artritis reumatoide</li> <li>• Enfermedad de Behcet</li> <li>• Enfermedad de Wegener</li> <li>• Esclerosis múltiple</li> </ul>
<b>Patologías ováricas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quistes ováricos recurrentes (ej. endometrioma) con indicación quirúrgica</li> <li>• Torsión anexial</li> </ul>
<b>Enfermedad genéticas o endocrinas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Turner</li> <li>• Galactosemia</li> <li>• Historia familiar de falla ovárica prematura</li> </ul>

considerar la calidad de vida de los mismos a largo plazo, en particular su devenir reproductivo.

Cerca del 75% de los pacientes menores de 35 años que no tienen hijos al momento del diagnóstico del cáncer, sí les gustaría ser padres en el futuro. El 81% de los jóvenes con cáncer y el 93% de sus padres están interesados en la preservación de la fertilidad. A pesar de ello, y de que el 95% de los oncólogos reporta discutir los efectos del tratamiento sobre la fertilidad con sus pacientes, solo el 39% los refiere de manera rutinaria con un especialista en medicina reproductiva.

El tratamiento de las patologías neoplásicas puede resultar en una esterilidad de las pacientes secundaria a la depleción prematura de las células germinales de las gónadas como resultado del efecto tóxico de la quimioterapia y la radioterapia. El grado de daño ovárico está relacionado con la edad de la paciente, el grado de exposición y

dosis de la radiación, y la dosis y tipo de agentes incluidos en el esquema de la quimioterapia. La elección de la técnica de preservación de la fertilidad para cada paciente dependerá de diferentes factores y estará fuertemente relacionada con la experiencia del especialista.

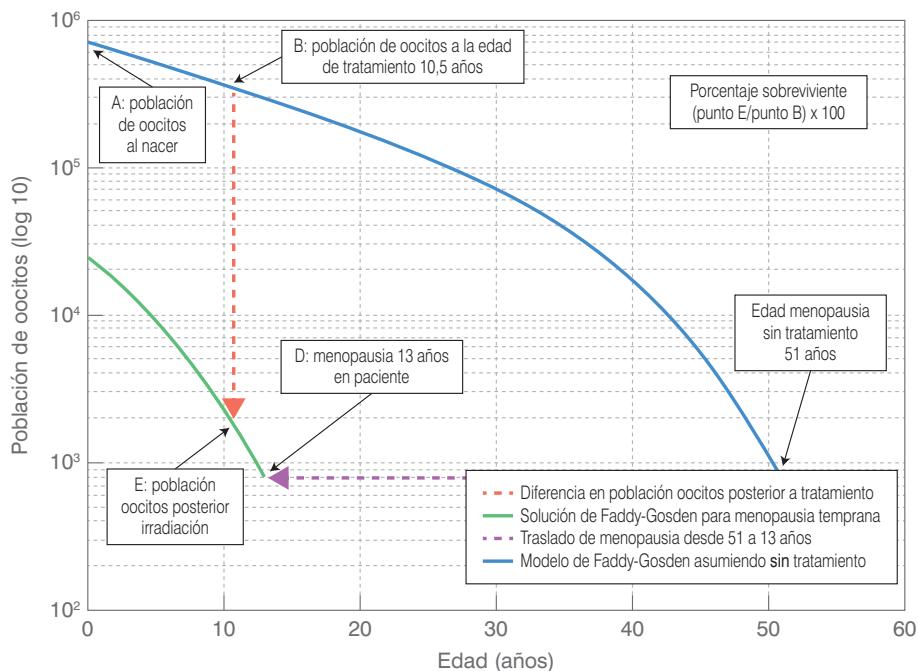
Dentro de las alternativas se encuentran las siguientes: la supresión ovárica por medio de agonistas de hormona liberadora de gonadotrofinas, la criopreservación de embriones, la criopreservación de ovocitos, la criopreservación de tejido ovárico y la transposición ovárica.

## EFFECTOS DE LA RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA SOBRE LA FUNCIÓN OVÁRICA

El ovario, a diferencia del testículo, tiene un número acotado de células germinales, las cuales alcanzan su número máximo de entre 6 y 7 millones aproximados a las 22 semanas de gestación, para luego disminuir su población por medio de apoptosis, alcanzando solo uno a dos millones de ovocitos al momento del nacimiento. Después de esto continúa una depleción progresiva durante la vida de la mujer, que se acentúa desde los 37 años en adelante y que culmina en la menopausia, aproximadamente a los 50 años de vida. Ambas, quimioterapia y radioterapia, pueden aumentar la depleción ovocitaria, llevando a una disminución de la fertilidad de la mujer, secundaria a una reducción de la reserva ovárica, a una falla ovárica prematura o a una menopausia precoz.

### Efectos de la radioterapia

Las gónadas son sensibles a la irradiación y el grado de daño dependerá del campo intervenido, de la dosis total, del intervalo entre las sesiones y de la edad de la paciente al momento de recibir el tratamiento. La irradiación del cuerpo completo, abdominal o pelviana, causa daño ovárico y en la eventualidad daño uterino. La depleción del número de ovocitos primordiales luego de la radioterapia es proporcional a la cantidad de ovocitos totales como muestra el

**Figura 65-1.** Modelo predictivo de menopausia en pacientes expuestas a radiación según Faddy-Gosden

Tomado y modificado de Wallace WH et al. Human Reproduction. 2003; 18: 117.

modelo de Faddy-Gosden (Figura 65-1). Para una determinada dosis de radiación, a menor edad de la paciente al momento de la radioterapia, más tarde es el inicio de la menopausia prematura. La dosis de radiación a la cual la falla ovárica prematura ocurre de manera inmediata luego del tratamiento en el 97,5% de las pacientes, se conoce como dosis efectiva de esterilización, la que disminuye a medida que aumenta la edad a la cual se realiza el tratamiento.

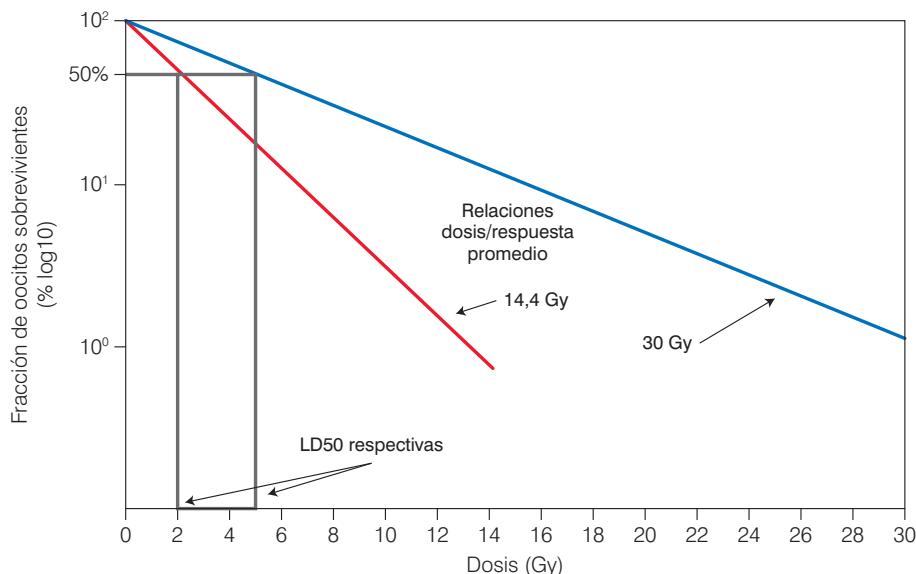
La dosis efectiva de esterilización es de 20,3 Gy al nacimiento, 18,4 Gy a los 10 años, 16,5 Gy a los 20 años y 14,3 Gy a los 30 años. De esta forma, Wallace y colaboradores pueden calcular con 95% de límite de confianza la edad a la cual ocurrirá la falla ovárica prematura para una determinada dosis de radiación ovárica a una determinada edad (Figura 65-2). Desde 1 Gy de dosis efectiva

de esterilización y desde el nacimiento hasta los 50 años. Por ejemplo, la irradiación ovárica a los 10 años, con 3, 6, 9 y 12 Gy, resultará en una falla ovárica a los 36,7, 26,5, 19,7 y 15,3 años de edad, respectivamente.

### Efectos de la quimioterapia

Los agentes antineoplásicos se pueden agrupar en cinco clases, según su modo de acción: agentes alquilantes, inductores de aneuploidías, inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos y radiomiméticos. Con frecuencia estos agentes se utilizan en combinación, ya que su efecto antineoplásico es complementario. Los ovarios son muy sensibles al tratamiento citotóxico, en especial a los agentes alquilantes, los cuales son clasificados como de alto riesgo gonadal. Dentro de estos se encuentran la ciclofosfamida, busulfán,

**Figura 65-2.** Modelo de Wallace: relación dosis de radioterapia y fracción porcentual de oocitos remanentes postratamiento



Tomado y modificado de Wallace WH et al. Human Reproduction. 2003; 18: 117.

melfalan, clorambucil, dacarbazina, procarbazina, ifosfamida, tiotepa y mostaza nitrogenada. La doxorubicina y otros agentes alquilantes símiles como cisplatino y carboplatino están en una categoría de riesgo medio. Por último, el metotrexato, bleomicina, 5-fluoracilo, actinomicina-D, mercaptopurina y vincristina se consideran de bajo riesgo de disfunción gonadal. Los agentes alquilantes aumentarían en nueve veces el riesgo de falla ovárica prematura. Esto como resultado de la destrucción de los folículos primordiales y las células de la granulosa, que no solo resulta en la disfunción reproductiva, sino también endocrina. La dosis y la edad de la paciente al momento del tratamiento deben ser consideradas cuando se calcula el riesgo de falla ovárica prematura. En el caso de los agentes alquilantes, como la ciclofosfamida, el riesgo de falla ovárica

prematura aumenta 4 veces en menores de 21 años y 27 veces en pacientes entre 21 y 25 años. Una amenorrea permanente se reportó con dosis de 5 g de ciclofosfamida en pacientes mayores de 40 años y con dosis de 9 y 20 g en mujeres de 30 a 40 y de 20 a 30 años, en forma respectiva. La combinación de agentes neoplásicos aumenta la toxicidad gonadal. Luego de una quimioterapia combinada con mecloretamina, vincristina, procarbacina, prednisona, doxorubicina, bleomicina, vinblastina (esquema usado en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin) se presentó una amenorrea en 89% de las pacientes mayores de 25 años y en 20% de las pacientes menores de 25 años. En las Tablas 65-2 y 65-3 se resumen los agentes citotóxicos más utilizados en el tratamiento del cáncer y los factores de riesgo para la falla ovárica en pacientes tratadas con quimioterapia.

**Tabla 65-2.** Riesgo de gonadotoxicidad para algunos agentes quimioterapéuticos

Agente citotóxico y grado de gonadotoxicidad		
Riesgo alto	Riesgo medio	Riesgo bajo
Ciclofosfamida Busulfán Melfalán Clorambucilo Dacarbazina Ifosfamida Tiotepa Mostaza nitrogenada	Doxorubicina Cisplatino Carboplatino	Metotrexato Bleomicina 5-fluoracilo Actinomicina-D Mercaptopurina Vincristina

**Tabla 65-3.** Factores determinantes del riesgo de falla ovárica en pacientes tratadas con quimioterapia

Edad de la paciente
Historia de función ovárica familiar
Reserva ovárica al momento de ser tratada
Historia de cirugías pélvicas u ováricas
Exposición previa a quimoterapia o radioterapia
FSH elevada
Tipo de agente entre neoclásico, esquema (nº de drogas)
Enfermedades concomitantes (ej.: enfermedad autoinmune)
Dosis y tiempo de uso de quimioterapia

## ESTRATEGIAS DE PRESERVACIÓN DE FERTILIDAD

Las opciones para la preservación de fertilidad de la paciente dependerán de su edad, del diagnóstico, del tipo de tratamiento al cual será sometida y del tiempo disponible hasta el inicio del tratamiento indicado.

Tal como lo señalamos de manera previa las alternativas actualmente disponibles son:

- El uso de agonistas de GnRH
- La criopreservación de embriones u oocitos
- La criopreservación de tejido ovárico
- La transposición ovárica

### Agonistas de GnRH

Para las pacientes que no cuentan con el tiempo suficiente o que no desean una estimulación ovárica, la supresión médica de la función ovárica podría ser una alternativa. Los agonistas de la hormona de liberación de gonadotrofinas podrían suprimir de forma directa los folículos primordiales durante el tratamiento antineoplásico. Existe poca evidencia que avale este tratamiento, pero existen algunos estudios pequeños que muestran que la administración de agonistas de GnRH, antes o durante la quimioterapia, resulta en la mantención de la menstruación en un alto porcentaje de mujeres, en particular en las menores de 40 años.

Un reciente estudio prospectivo randomizado, del uso concomitante de agonistas de GnRH durante la quimioterapia en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama, muestra que el 90% aproximado de las usuarias de agonistas reanudó su ciclo menstrual y que 69% reinicia ovulaciones espontáneas posteriores a la quimioterapia, comparado con el 33,3% del reinicio de ciclos menstruales y 25,6% de ovulaciones espontáneas en mujeres que no recibieron agonista durante

la quimioterapia. Sin embargo, es importante destacar que la preservación de los ciclos menstruales no necesariamente asegura un potencial de fertilidad. Considerando la falta de evidencia, la sociedad estadounidense de oncología clínica solo propone esta técnica como una alternativa en pacientes que deciden participar en estudios clínicos.

### Criopreservación de embriones u ovocitos

Esta es una alternativa para pacientes postmenárgicas, que requieren de una estimulación ovárica con gonadotrofinas y un proceso posterior de fecundación *in vitro* para lograr un embarazo. Es una técnica disponible desde hace más de 30 años y con millones de nacidos vivos hasta la fecha. La estimulación ovárica puede iniciarse en cualquier momento del ciclo menstrual y requiere de 8 a 12 días aproximados de administración de gonadotrofinas. Durante este período, el desarrollo folicular es monitorizado a través de los niveles plasmáticos de estradiol y de la medición ecográfica de los folículos en desarrollo. Una vez estimada la maduración de los ovocitos, por el tamaño folicular, estos son removidos por medio de una punción y aspiración folicular por vía ecográfica transvaginal (ver también capítulo sobre técnicas de reproducción de alta complejidad). Este último procedimiento requiere una sedación anestésica mínima y tiene una recuperación rápida. El tratamiento antineoplásico indicado según el diagnóstico de la paciente puede comenzarse al día siguiente. Una vez obtenidos los ovocitos maduros, se puede optar por dos alternativas: la criopreservación de embriones, para lo cual se requiere de la fertilización de los ovocitos, o la criopreservación de ovocitos sin fertilizar. La criopreservación de embriones es la técnica más efectiva de preservación de fertilidad hasta la fecha. Los embriones humanos sobreviven a la desvitrificación el 95% de las veces y la tasa de embarazo acumulada puede ser cercana al 60%, si disponemos de múltiples embriones, con una tasa de implantación de 30%. Las pacientes solteras pueden optar por el uso de semen de donante,

pero esta alternativa, junto al mal pronóstico de vida de algunas pacientes, hace discutible en términos éticos esta técnica para la mayoría de los centros.

En el caso de la criopreservación de ovocitos, el reciente empleo de la vitrificación permite una sobrevida del 81% de los ovocitos desvitrificados, con una tasa de fertilización de entre 60% y 70% con la utilización de la inyección intracitoplasmática de los espermatozoides.

Se estima que la tasa de implantación es de 6% a 8% por ovocito que sobrevive a la desvitrificación.

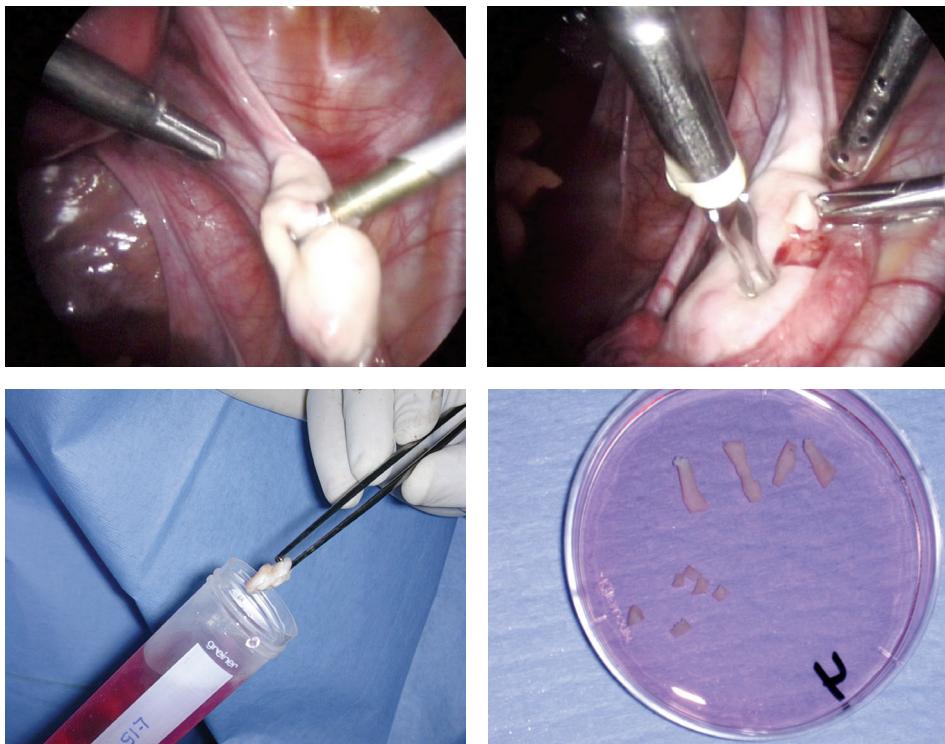
En pacientes con tumores con receptores hormonales positivos, como el cáncer de mama, el aumento suprafisiológico de los niveles hormonales durante la estimulación podría aumentar el riesgo de recurrencia. Frente a esta situación se planteó el uso concomitante de inhibidores de aromatasa como letrozol, lo que logra mitigar los niveles plasmáticos de estrógenos. La estimulación ovárica con gonadotrofinas en combinación con letrozol resulta en una significativa disminución de los niveles de estradiol y reduce en el 50% los requerimientos de gonadotrofinas. Un trabajo prospectivo con un seguimiento a 23 meses de las pacientes tratadas con este esquema con letrozol, en pacientes con cáncer de mama y receptores hormonales positivos, no muestra diferencias en la recurrencia y sobrevida en comparación con los controles.

Para las pacientes con el diagnóstico de un tumor ovárico de tipo *borderline*, o de bajo potencial maligno, es importante informarles que la estimulación ovárica se ha asociado con un aumento del riesgo de recidiva. Una revisión reciente muestra que el riesgo de recidiva de un tumor de bajo potencial maligno luego de una estimulación ovárica con gonadotrofinas es de 19,4% (12/62). Sin embargo, ninguna de estas recidivas ha resultado en la muerte de la paciente.

### Criopreservación de tejido ovárico

La criopreservación de tejido ovárico es una técnica utilizada en pacientes premenárgicas o en pacientes en las que no se cuenta con tiempo

**Figura 65-3.** Distintas etapas en el proceso de criopreservación de tejido ovárico (cosecha realizada el día previo al inicio de la quimioterapia, por vía laparoscópica)



suficiente para una estimulación ovárica. Consiste en la obtención de bandas de corteza ovárica de uno o de ambos ovarios, por vía laparoscópica. La corteza ovárica contiene principalmente folículos primordiales, estos últimos son resistentes al proceso de descongelación, con una sobrevida de entre 70% y 80% aproximado (Figura 65-3).

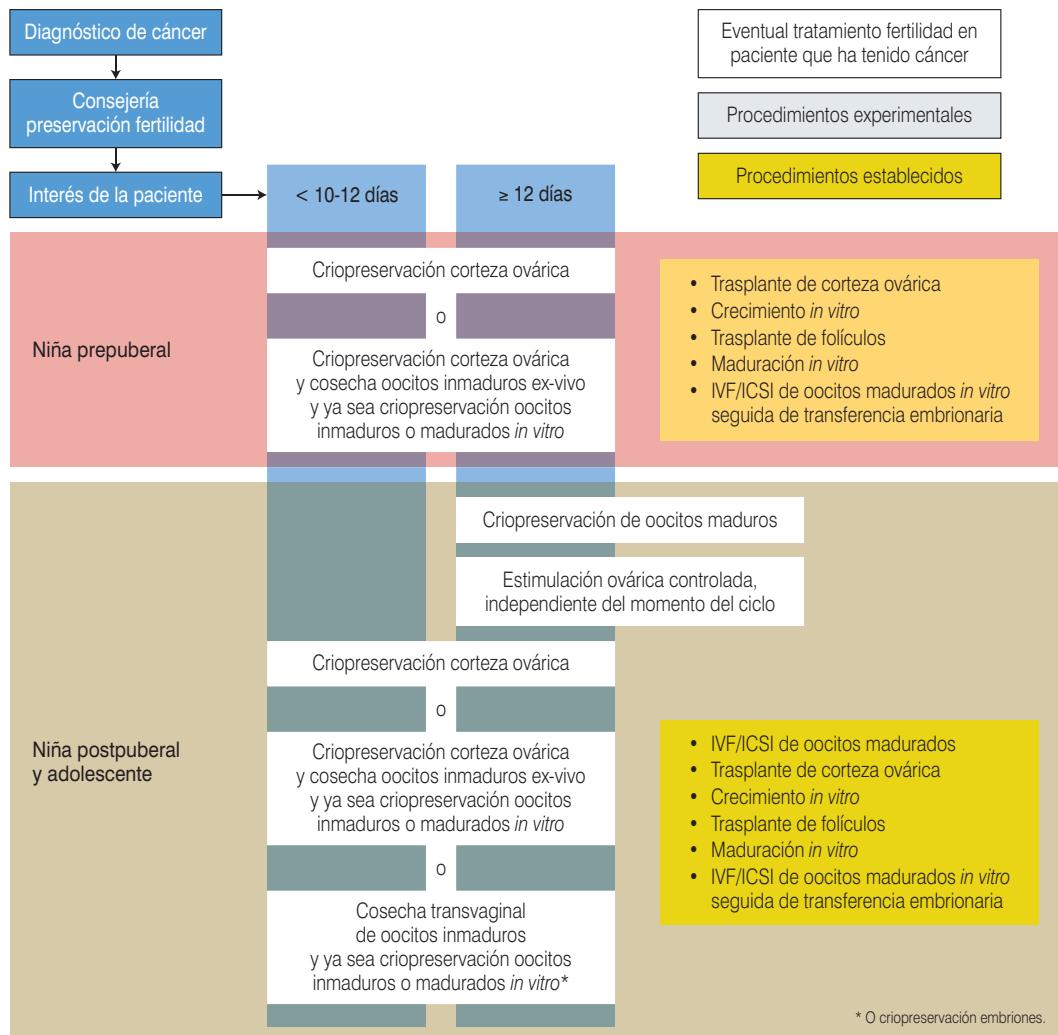
La criopreservación de tejido ovárico, y su posterior trasplante, ha probado ser exitoso tanto en animales como en seres humanos. No obstante, hasta la fecha, pocos casos de nacidos vivos han sido reportados después del trasplante de tejido ovárico criopreservado ( $\pm$  40 casos). Es importante considerar la edad de la paciente al momento de elegir esta técnica, ya que la

experiencia en seres humanos muestra que las mujeres mayores de 40 años no serían buenas candidatas, considerando la baja posibilidad de embarazo posterior al trasplante ovárico.

La seguridad de esta técnica es crucial si se toma en cuenta el riesgo de reintroducción de células cancerígenas existente en ciertas neoplasias, incluido el cáncer de mama. En ausencia de enfermedad sistémica, el compromiso ovárico oculto es raro en el cáncer de mama. La mayor parte de las metástasis ocultas en el ovario ocurre en el carcinoma lobulillar invasor, el cual es menos habitual que el subtipo ductal.

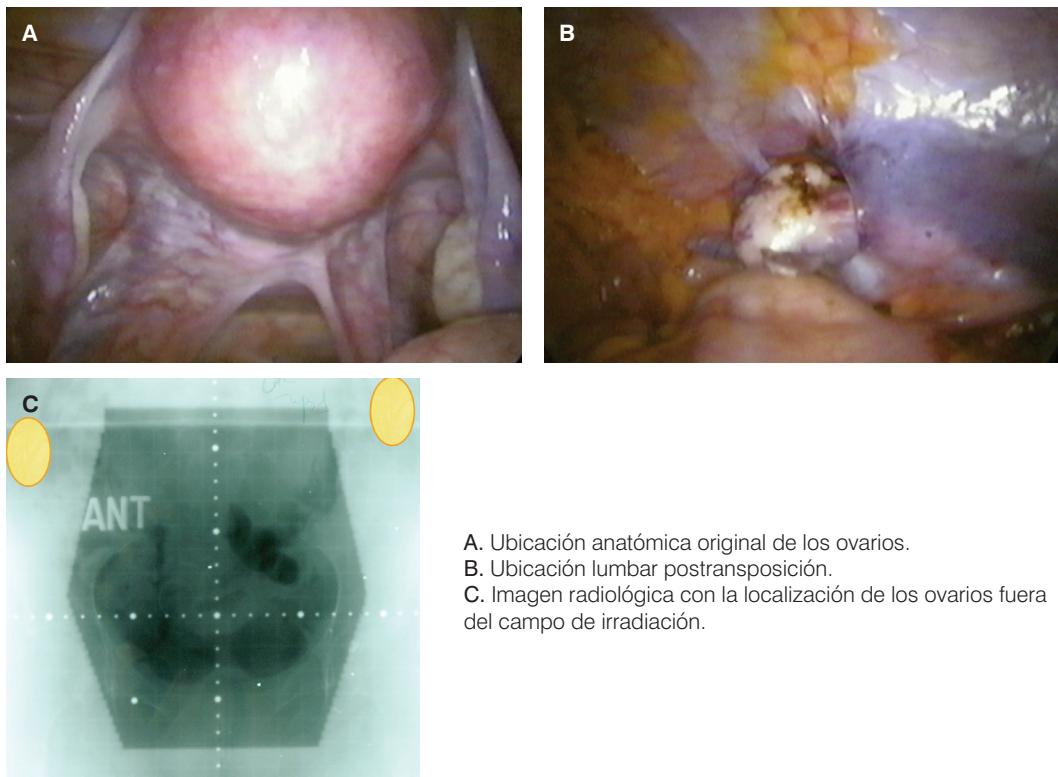
El trasplante de tejido ovárico puede ser ortotópico o heterotópico, pero un embarazo espontáneo puede ocurrir solo en el caso de trasplante

**Figura 65-4.** Flujograma de alternativas de preservación para fertilidad en mujeres que serán sometidas a quimioterapia según edad y urgencia de inicio de tratamiento



ortotópico. Para este trasplante ortotópico, el tejido ovárico puede ser transplantado tanto al ovario remanente como a un bolsillo peritoneal en la fosa ovárica. En apariencia el trasplante al ovario remanente tiene ventajas y mayores posibilidades de embarazo espontáneo (a no ser que el ovario remanente sea muy atrófico).

El trasplante heterotópico es una alternativa al ortotópico, pero aún no está claro cuál es el sitio ideal para este trasplante. Independiente del lugar, logra restablecer la función endocrina y la obtención de ovocitos maduros. Hasta ahora no existen recién nacidos vivos mediante esta técnica (Figura 65-4).

**Figura 65-5.** Trasposición laparoscópica de los ovarios en paciente con cáncer de cuello uterino

- A. Ubicación anatómica original de los ovarios.  
 B. Ubicación lumbar postransposición.  
 C. Imagen radiológica con la localización de los ovarios fuera del campo de irradiación.

### Transposición ovárica

Consiste en la transposición quirúrgica de los ovarios fuera del campo de radiación planeado. Por lo habitual el o los ovarios se trasladan en sentido cráneo-lateral para luego ser fijados y marcado con clips. Si el procedimiento es realizado previo al inicio de la radioterapia en pacientes menores de 40 años, la función ovárica logra conservarse en el 85% de los casos (Figura 65-5).

El procedimiento puede ser realizado al momento de la resección tumoral o eventualmente de manera diferida por vía laparoscópica. Dentro de los riesgos o complicaciones reportadas, se encuentra el infarto tubario, la formación de quistes ováricos persistentes, dolor crónico o la migración de los ovarios a su posición nativa en la pelvis.

### EMBARAZO POSTERIOR AL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO

El tiempo óptimo necesario previo a un embarazo posterior al tratamiento antineoplásico no se conoce. La mayor parte de los expertos sugiere un lapso de por lo menos dos años, luego del tratamiento, ya que se cree que este es el período de mayor riesgo de recidiva. En pacientes con indicación de hormonoterapia como tamoxifeno, la recomendación es completar la duración del tratamiento hormonal, que en general es de cinco años. Es importante aclarar que los estudios, que incluyen más de cuatro mil partos de sobrevivientes de una patología neoplásica sometidos a un tratamiento citotóxico, no muestran diferencias significativas en malformaciones congénitas ni en enfermedades neoplásicas en la infancia de dichos hijos.

### Lecturas recomendadas

- De Vos M, Smitz J, Woodruff T. Fertility preservation in women with cancer. *Lancet.* 2014; 384: 1302-1310.
- Estes S. Fertility preservation in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2015; 44: 799-820.
- Jadoul P, Dolmans MM, Donnez J. Fertility preservation. En Ginsburg ES & Racowsky C, eds. *In Vitro fertilization, a comprehensive guide.* Nueva York: Springer Science; 2012; pp. 211-223.
- Kasum M, Simunic V, Oreskovic S, Beketic-Oreskovic L. Fertility preservation with ovarian stimulation protocols prior to cancer treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2014; 30 (3): 182-186.
- Mossa B, Schimberni M, Di Benedetto L, Mossa S. Ovarian transposition in young women and fertility sparing. *Europ Rev Med Pharm Scie.* 2015; 19: 3418-3425.
- Roberts J, Ronn R, Tallon N, Holzer H. Fertility preservation in reproductive-age women facing gonadotoxic treatments. *Curr Oncol.* 2015; 22 (4): e294-e304.
- Stoop D, Cobo A, Silber S. Fertility preservation for age-related fertility decline. *Lancet.* 2014; 384: 1311-1319.
- Wallace WH, Thompson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Human Reproduction.* 2003; 18: 117-121.



---

Parte IX

Mama



# Capítulo 66

## ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA MAMA

MAURICIO CAMUS A.

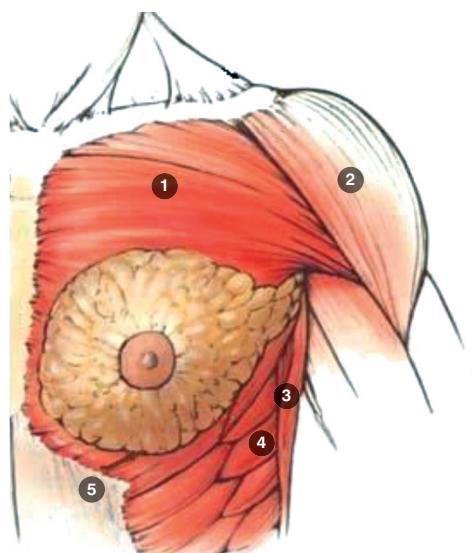
El conocimiento de la anatomía mamaria es importante para el manejo de las lesiones benignas y malignas de la mama. Para el cáncer de mama es útil saber la anatomía de la región axilar, que es el principal sitio de drenaje linfático de la glándula mamaria. En este capítulo, se hará mención a la anatomía mamaria, con su drenaje linfático, la anatomía axilar, la técnica de disección axilar, el desarrollo y la fisiología de la glándula mamaria.

### TOPOGRAFÍA

La mama femenina adulta se ubica en la cara anterior del tórax, entre la segunda y la sexta costillas, y entre el borde esternal y la línea axilar media. En su porción profunda, la glándula se relaciona en sus dos tercios con el músculo pectoral mayor y en menor medida con los músculos serrato anterior, hacia lateral y caudal, y con la fascia del músculo recto abdominal, hacia caudal y medial (Figura 66-1).

Aunque la variación del tamaño de la glándula mamaria es muy grande, en promedio la mama mide entre 10 y 12 cm de diámetro y de 5 a 7 cm de espesor en la zona central. El volumen promedio de la mama derecha es de 275,5 ml y el de la mama izquierda es 291,7 ml. Más de la mitad de las mujeres tienen diferencias de volumen entre la mama derecha e izquierda que exceden el 10% y en una cuarta parte de las mujeres esta diferencia excede el 20%. La mama tiene forma

**Figura 66-1.** Relaciones de la mama con los músculos de la pared del tórax



1. Músculo pectoral mayor
2. Músculo deltoides
3. Músculo dorsal ancho
4. Músculo serrato anterior
5. Fascia del músculo recto abdominal

de disco, cuya porción superolateral se prolonga hacia la axila, llamada cola de Spence, que es la única porción del parénquima mamario que se encuentra bajo la fascia profunda. El contorno

de la mama y su prominencia son variables en distintas personas y razas, como también en distintas edades de una misma persona, siendo cónica en la mujer nulípara y péndula en la multípara.

## ESTRUCTURA

La mama consta de tres estructuras principales: piel, tejido celular subcutáneo y tejido mamario, que a su vez está compuesto de estroma y parénquima (Figura 66-2).

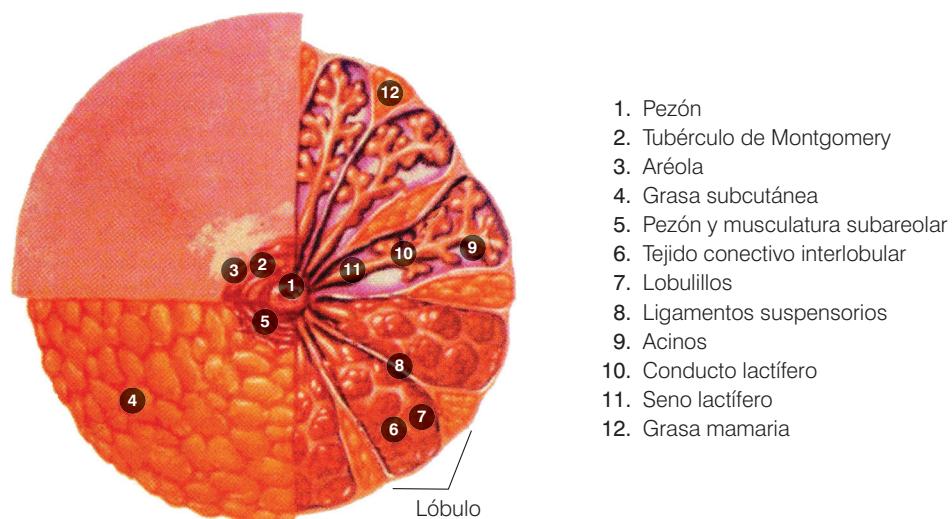
### Piel de la mama

Es delgada y contiene folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas ecrinas. El pezón está ubicado sobre el cuarto espacio intercostal en la mama no péndula. La epidermis del pezón está cubierta por un epitelio plano estratificado, cornificado. Las papillas dérmicas son más largas que en otros sitios de la piel, de modo que la mayor proximidad de la sangre a la piel da a la aréola un color rosado en la mujer prepúber. En la pubertad, el pezón se hace prominente y la piel adquiere mayor pigmentación. El pezón contiene abundantes terminaciones sensoriales,

además de glándulas sebáceas y sudoríparas, pero no contiene folículos pilosos. La epidermis que cubre el pezón está formada por un epitelio plano estratificado queratinizado.

La aréola, circular y pigmentada, mide entre 15 y 60 mm de diámetro. Los tubérculos de Morgagni, localizados cerca de la periferia de la aréola, son elevaciones formadas por la apertura de los conductos de las glándulas de Montgomery, las cuales son glándulas sebáceas grandes que representan un estado intermedio entre las glándulas sudoríparas y la glándula mamaria. En el tejido conectivo, ubicado bajo la aréola y el pezón, hay numerosas fibras musculares lisas que están dispuestas en forma circular y radial, así como fibras longitudinales ubicadas a lo largo de los conductos lactíferos. Estas fibras musculares son responsables de la erección del pezón que ocurre en respuesta a varios estímulos. La punta del pezón está ricamente inervada, con terminaciones nerviosas libres y corpúsculos de Meissner que se hallan en las papillas dérmicas. En términos comparativos, la inervación de la aréola es mucho más escasa. La piel periférica a la aréola tiene plexos neurales alrededor de

Figura 66-2. Esquema de la estructura de la mama adulta



los folículos pilosos, además de terminaciones nerviosas similares a los discos de Merkel y a los corpúsculos de Krause.

### Tejido celular subcutáneo

Está compuesto por grasa, tejido conectivo, vasos sanguíneos, nervios y vasos linfáticos. El tejido celular subcutáneo rodea la glándula, pero no existe una cápsula muy definida. A través del tejido celular subcutáneo pasan numerosos tabiques de tejido conectivo, los que constituyen los ligamentos suspensorios de la mama o ligamentos de Cooper.

### Tejido mamario

El parénquima, que forma parte del tejido mamario, está compuesto por tejido glandular de tipo túbulos alveolar; el estroma corresponde al tejido conjuntivo que conecta los lóbulos y el tejido adiposo que ocupa los espacios interlobulillares.

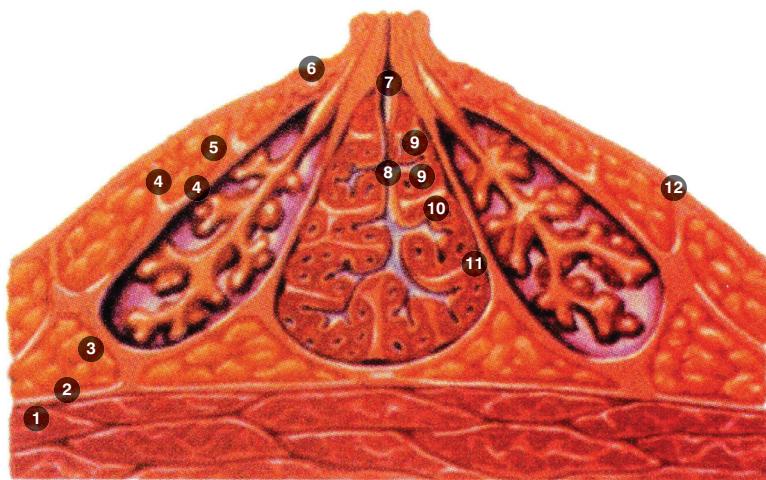
El parénquima de la glándula se divide entre 15 y 20 segmentos dispuestos de manera radial,

denominados lóbulos mamarios. Cada lóbulo tiene su propio aparato excretor, que se abre en el pezón por medio de un conducto lactífero. Los lóbulos, de tejido glandular tubuloalveolar, están conectados entre sí por bandas de tejido fibroso, con acúmulos de tejido adiposo entre ellos.

Los conductos colectores que drenan los segmentos miden 2 mm de diámetro, con senos lactíferos subareolares de 5 a 8 mm de diámetro. Cada conducto drena un lóbulo compuesto de 20 a 40 lobulillos, los que a su vez consisten entre 10 y 100 unidades tubulosaculares, o alvéolos, cada cual con su conducto excretor. Todo este complejo se denomina unidad ducto lobulillar terminal (su sigla en inglés es TDLU). Existe evidencia de que la mayoría de los cánceres de mama, tanto lobulillares como ductales, se originan en esta unidad ducto lobulillar terminal.

Los alvéolos están constituidos por un conjunto de células secretoras que producen la secreción láctea y conforman una cavidad a la cual vierten esta secreción; están rodeados de

**Figura 66-3. Esquema de un corte de la mama adulta para mostrar su estructura**



- |                            |                           |                                      |
|----------------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| 1. Pectoral mayor          | 5. Grasa subcutánea       | 9. Acinos                            |
| 2. Fascia pectoral         | 6. Glándula de Montgomery | 10. Tejido conectivo intralobulillar |
| 3. Grasa mamaria           | 7. Seno lactífero         | 11. Tejido conectivo interlobulillar |
| 4. Ligamentos suspensorios | 8. Conducto lactífero     | 12. Fascia superficial               |

células mioepiteliales y capilares sanguíneos, de singular importancia en el proceso de secreción y eyección de la leche. Los lobulillos se encuentran unidos entre sí por un tejido conectivo, vasos sanguíneos y por su sistema excretor: los conductos lactíferos (Figura 66-3).

El sistema de conductos lactíferos que descarga la glándula mamaria comienza en el alvéolo, que se vacía a través de un conducto terminal, el cual converge con sus congéneres para formar un conducto lobulillar, que recoge la secreción láctea de todos los alvéolos de un lobulillo. Los conductos lobulillares se reúnen para formar el conducto interlobulillar, que al juntarse con otros conductos de este tipo, crean el conducto lobular o segmentario, de mayor calibre que los anteriores, el cual se dirige al pezón. Bajo la aréola mamaria, el conducto segmentario se dilata, formando el seno lactífero, desde el cual continúa el conducto lactífero que se abre en el pezón.

El estudio de la anatomía del pezón y de los conductos lactíferos ha adquirido mayor relevancia clínica en los últimos años. A la clásica técnica de galactografía se ha sumado la ductoscopía y el lavado ductal para el estudio citológico. La galactografía consiste en tomar una mamografía con inyección de un medio de contraste por algún orificio de un conducto lactífero que se abre en el pezón. Este examen es útil para el estudio de alguna secreción, en especial hemática, que puede tener su origen en alguna lesión benigna o maligna intraductal. La ductoscopía es la introducción de un fino endoscopio por un conducto lactífero terminal, con la idea de visualizar alguna lesión papilar y eventual toma de muestra para una biopsia.

El lavado ductal para el estudio citológico se ha utilizado de modo experimental para la detección precoz del cáncer en pacientes de alto riesgo de cáncer hereditario, en particular con mutaciones demostradas en los genes BRCA 1 y BRCA 2, en las cuales se les podría ofrecer la opción de una mastectomía profiláctica.

Existen variadas técnicas de reconstrucción mamaria postmastectomía terapéutica y profiláctica.

Algunas de estas técnicas incluyen la preservación de toda la piel mamaria e incluso es discutible en algunos casos la preservación de la aréola y el pezón. El objetivo de la mastectomía profiláctica en pacientes de alto riesgo es evitar la aparición de un cáncer, pero tratando de reconstruir una mama lo más semejante posible a la original. Es por esto que la anatomía del pezón ha adquirido gran importancia, demostrándose la baja frecuencia de las unidades ducto lobulillares terminales en la base del pezón, lo cual no haría riesgoso la preservación del pezón en las mastectomías profilácticas.

Existe discrepancia en el número promedio de conductos lactíferos que desembocan en el pezón, con variaciones que se han publicado entre 5 y 30. Estas diferencias se deben a la técnica que se ha empleado para estudiarlos. Investigaciones más recientes de la anatomía tridimensional del pezón han demostrado un promedio de 24 conductos, de los cuales 15 desembocan de forma directa en el pezón y el resto desembocan en una abertura común con otros conductos en la superficie del pezón. Los conductos se angostan en la base del pezón a nivel de la piel areolar y más distalmente se hacen mucho más angostos al desembocar en los orificios cutáneos.

El pezón tiene un diámetro promedio de 1,25 cm y una altura de 0,6 cm. El diámetro de los conductos es de 0,06 mm cuando se mide a 1 mm de profundidad, que aumenta a 0,7 mm medido a 3 mm de profundidad. Esto hace que un conducto normal sea muy difícil de canular, a diferencia de un conducto que presenta alguna lesión patológica, que produce secreción y dilatación de este.

Los conductos están revestidos por un epitelio cuboideo o cilíndrico. Entre este epitelio y su membrana basal existe una capa de células mioepiteliales muy ramificadas, que envuelven a los conductos y alvéolos. Las células mioepiteliales son de forma estrellada y sus prolongaciones se ubican entre los recesos de las células glandulares. En los conductos de mayor tamaño, el epitelio consta de dos o más capas de células que se

transforman en epitelio plano estratificado, cerca del orificio externo en el pezón.

Las ramas de las arterias que irrigan la glándula se ubican junto a las venas, a lo largo de los conductos principales, originando redes capilares densas en la superficie externa de las láminas basales de los alvéolos.

Los ganglios linfáticos comienzan como redes capilares ubicados en las capas de tejido conectivo que separan a los alvéolos entre sí. Desde estas redes se originan vasos linfáticos que drenan la linfa de modo centrífugo hacia la axila, la región subclavia y la región torácica interna.

Las fibras nerviosas que inervan la mama provienen de los ramos cutáneos laterales y anteriores de los nervios intercostales segundo al sexto y siguen los vasos sanguíneos para inervar la glándula. Pueden corresponder a fibras sensitivas, que tienen alguna función en captar la presión de la leche, distendiendo los alvéolos y los conductos. Las fibras musculares lisas del pezón son inervadas por fibras nerviosas adrenérgicas.

La mama está envuelta en un bolsillo de fascia superficial que continúa con la fascia abdominal superficial de Camper. La cara posterior de la mama descansa sobre la fascia pectoral profunda, la que está formada por la unión de las fascias de los músculos pectoral mayor, serrato anterior y recto abdominal. El espacio entre la superficie posterior de la glándula y la fascia pectoral profunda se denomina espacio retromamario y se halla ocupado por el tejido areolar laxo, que permite la libre movilidad de la mama sobre el plano muscular. Los planos fasciales superficial y profundo están conectados por bandas fibrosas llamadas ligamentos suspensores de Cooper, que atraviesan el tejido mamario por los tabiques que dividen los lóbulos de la glándula y se insertan en la piel, dándole soporte a la glándula.

## IRRIGACIÓN

El aporte sanguíneo de la mama proviene de una rica red anastomótica y las principales arterias que la irrigan derivan de las ramas perforantes

de la arteria torácica interna, entre los espacios intercostales segundo y cuarto, y de las ramas de la arteria torácica lateral. El 60% aproximado de la mama, en especial su parte medial y central, es irrigada por las ramas perforantes anteriores de la arteria torácica interna, en particular la del segundo espacio intercostal, que es la más gruesa y larga, pudiendo irrigar todo el parénquima mamario cuando la microcirculación se encuentra en condiciones normales. Alrededor del 30% de la mama, principalmente el cuadrante superoexterno, es irrigado por la arteria torácica lateral. Contribuyen en menor grado a la irrigación de la mama, la rama pectoral de la arteria toracoacromial, las ramas cutáneas laterales y anteriores de las arterias intercostales tercera a quinta, la arteria subescapular y la arteria toracodorsal.

Las venas de la mama drenan a la vena axilar, a la vena torácica interna, a la vena torácica lateral y a las venas intercostales superiores.

## Drenaje linfático

La anatomía del sistema linfático de la glándula mamaria ha sido estudiada desde hace más de dos siglos. Sappey, en 1834, publicó sus investigaciones basadas en inyecciones de mercurio en los canales linfáticos y concluyó que la mayor parte del tejido mamario drena en forma centrípeta hacia el plexo subareolar y con posterioridad hacia la axila. Ahora las técnicas de detección del linfonodo centinela, que por definición sería el primer linfonodo en recibir el drenaje linfático desde un sitio determinado, han despertado el interés en el estudio del drenaje linfático de la mama, pero aún no existe acuerdo acerca del curso que sigue el flujo linfático desde el parénquima mamario hasta las cadenas de linfonodos. Lo que sí está aceptado, es que el drenaje de la mama puede ir a diversos sitios y que la axila es la principal cadena de drenaje linfático desde la mama. En 1959, Turner-Warwick inyectó partículas de coloide marcado con oro en el parénquima mamario, demostrando un drenaje directo hacia la axila en más del 75% de los casos y confirmando también que la

cadena de linfonodos torácicos internos representaba otra importante vía de drenaje linfático, tanto para los cuadrantes mamarios mediales como laterales.

Los estudios anatómicos han demostrado que los vasos linfáticos originados del plexo perilobulillar siguen a los conductos lactíferos, para confluir en un plexo linfático subareolar. Los plexos linfáticos subepiteliales o papilares de la mama confluyen con los linfáticos subepiteliales de la superficie del cuerpo. Estos vasos linfáticos, carentes de válvulas, se comunican con los vasos linfáticos subdérmicos y se mezclan con el plexo subareolar de Sappey. Este recibe vasos linfáticos del pezón y la aréola, y se comunica con los plexos subepitelial y subdérmico mediante vasos linfáticos verticales equivalentes a los de otras partes del cuerpo. La linfa fluye de forma unidireccional, a través de los vasos linfáticos, desde el plexo superficial al profundo y desde el plexo subareolar a los plexos subcutáneos profundos y perilobulares.

El flujo desde los vasos linfáticos subcutáneos profundos e intramamarios es centrífugo y preferentemente desde la superficie a la profundidad, como lo plantean algunos autores: Turner-Warwick, 1959; Spratt 1965; Tanis, 2001. Las aseveraciones de este último autor se basan en estudios dinámicos linfocintigráficos para la detección del linfonodo centinela. Después de la inyección en el parénquima mamario de un nanocoloide marcado con tecnecio-99 m ( $Tc\ 99\ m$ ), se observó la mayoría de las veces la presencia de un típico canal linfático drenando de modo directo hacia la axila y rara vez se visualizó un curso indirecto de la linfa por la ruta del plexo subareolar.

La mayoría de la linfa de la glándula mamaria drena en los linfonodos axilares y en los linfonodos de la cadena torácica interna, como lo demuestran los numerosos estudios del linfonodo centinela en cáncer de mama. En una serie de 256 pacientes portadoras de cáncer de mama se efectuó la combinación de tres técnicas para la detección del linfonodo centinela: primero se

realizó una inyección peritumoral de nanocoloide marcado con tecnecio 99 m ( $Tc\ 99\ m$ ) y se hizo una linfocintigrafía. Después se utilizó durante el acto operatorio una sonda detectora de radiactividad. La tercera técnica consistió en una inyección intradérmica de tinta azul (Patent Blue) al 1%, para visualizar los linfonodos durante la intervención quirúrgica, apoyado además por la sonda detectora de radiactividad. Los estudios linfocinigráficos mostraron un drenaje hacia los linfonodos centinelas axilares en 95% de los casos y un drenaje adicional hacia los linfonodos de la cadena torácica interna en 25% de los casos.

El gran desarrollo que ha tenido en los últimos 20 años la técnica del linfonodo centinela ha permitido entender mejor el drenaje linfático mamario. Las técnicas de inyección de tinta o radiofármaco se han simplificado. Se ha cambiado la clásica inyección peritumoral, que tenía sus dificultades con los tumores no palpables. Esta inyección se ha reemplazado por la vía intradérmica o subdérmica en la piel sobre el tumor o en la piel periareolar. Estas distintas vías de inyección más superficiales se basan en la rica comunicación entre los linfáticos superficiales y los linfáticos profundos intraparenquimatosos. Se ha demostrado que, en cerca de 95% de los casos, el material inyectado por cualquiera de estas vías fluye hacia el mismo linfonodo centinela axilar, que por lo habitual es uno, aunque en algunas ocasiones pueden ser dos o más.

Una investigación anatómica realizada por Suami, en 2008, en 14 cadáveres frescos en los que se inyectaron los vasos linfáticos torácicos y luego se cortaron y se tomaron las radiografías para obtener imágenes tridimensionales, ha permitido visualizar el flujo linfático de la región mamaria. La mayor parte de este flujo linfático pasa a través del tejido subcutáneo superficial del tórax, entre la dermis y el tejido mamario. Sin embargo, existen algunos canales linfáticos que fluyen a través del mismo tejido mamario. Finalmente, todos estos colectores pasan a la

profundidad para alcanzar los linfonodos axilares. En la porción profunda y medial de la mama, se observó vasos colectores que se conectaban a través de la fascia intercostal al sistema de linfonodos de la cadena torácica interna. No se observó una conexión aparente entre los colectores del sistema de la cadena torácica interna y el sistema de colectores linfáticos superficiales.

Los linfonodos torácicos internos se ubican en los primeros espacios intercostales de la región paraesternal. Estos linfonodos están en relación con los vasos torácicos internos, en la grasa extrapleural y desde el segundo espacio intercostal hacia abajo están separados de la pleura por una delgada capa de fascia en el mismo plano que el músculo torácico transverso. La cantidad de linfonodos que se puede encontrar en esta cadena es variable, con un promedio de 8,5 linfonodos.

En otros estudios se ha observado que algunos vasos linfáticos pueden drenar hacia los linfonodos supraclaviculares, la mama contralateral, los linfonodos paraesternales, la región subesternal, la cadena torácica interna contralateral, el mediastino y los linfonodos abdominales, desde donde se pueden comunicar con los plexos subdiafragmático y subperitoneal. Estas vías de drenaje, que no tienen gran trascendencia en la mama sana, cobran importancia en caso de haber compromiso tumoral y obstrucción de las rutas fisiológicas del flujo linfático. Otras rutas accesorias de drenaje linfático corresponden a la vía transpectorala y a la vía retropectoral. Los linfonodos de la vía transpectorala se ubican entre los músculos pectorales mayor y menor (linfonodos de Rotter); los vasos linfáticos de esta vía se originan en el plexo retromamario y atraviesan el pectoral mayor, siguen el curso de la arteria toracoacromial y terminan en los linfonodos subclavios (apicales). La vía retropectoral drena la región superointerna de la mama; estos vasos linfáticos se unen a los vasos linfáticos de los músculos pectorales mayor y menor, y también drenan en el grupo subclavio de la axila.

## Linfonodos de la axila

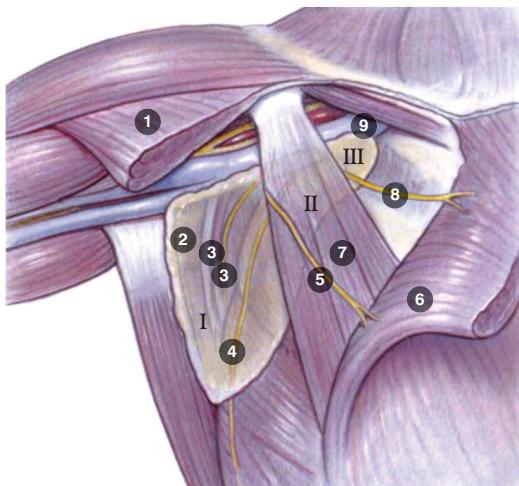
Los linfonodos axilares son la principal ruta de extensión regional del cáncer de mama. La axila contiene un número variable de linfonodos: se ha reportado entre 8 y 87, de acuerdo a distintos estudios, con un promedio de 35,3 linfonodos. Estos pueden dividirse en seis grupos:

- **Grupo 1:** linfonodos mamarios externos (1,7 linfonodos). Se ubican bajo el borde lateral del músculo pectoral mayor. Siguen el curso de la arteria torácica lateral en la pared torácica desde la segunda a la sexta costilla.
- **Grupo 2:** linfonodos escapulares (5,8 linfonodos). Se ubican en relación a los vasos subescapulares y a su rama toracodorsal.
- **Grupo 3:** linfonodos centrales (12,1 linfonodos). Se ubican en el centro de la grasa axilar. Este es el grupo más numeroso y son los que se palpan con mayor facilidad.
- **Grupo 4:** linfonodos interpectorales (o grupo de linfonodos de Rotter) (1,4 linfonodos). Se ubican entre los músculos pectorales mayor y menor.
- **Grupo 5:** linfonodos de la vena axilar (10,7 linfonodos). Se ubican en la superficie caudal y ventral de la parte lateral de la vena axilar.
- **Grupo 6:** linfonodos subclavios o apicales (3,5 linfonodos). Se ubican en la superficie caudal y ventral de la parte medial de la vena axilar.

Una manera alternativa de denominar los linfonodos axilares, y que es la utilizada por los cirujanos, es dividirlos en tres niveles arbitrarios, según su relación con el músculo pectoral menor (niveles de Berg) (Figura 66-4):

- **Nivel I:** linfonodos laterales al borde lateral del pectoral menor
- **Nivel II:** linfonodos posteriores al pectoral menor
- **Nivel III:** linfonodos mediales al borde medial del pectoral menor

**Figura 66-4.** Clasificación clínica de los linfonodos axilares en tres niveles según su relación con el músculo pectoral menor



1. Músculo pectoral mayor
2. Músculo dorsal ancho
3. Vasos y nervio toracodorsales
4. Nervio torácico largo
5. Nervio pectoral medial
6. Músculo pectoral mayor
7. Músculo pectoral menor
8. Nervio pectoral medial
9. Vena axilar

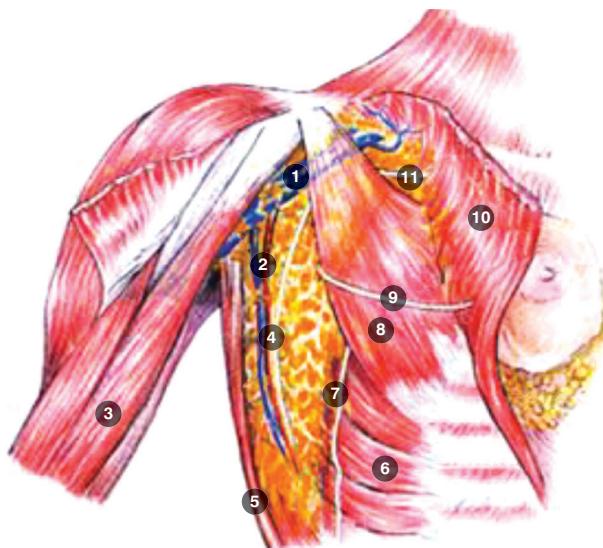
## ANATOMÍA MUSCULAR Y NERVIOSA DE LA REGIÓN MAMARIA Y AXILAR

Los músculos de mayor importancia anatómica en la región de la mama y axila son el músculo pectoral mayor, el músculo pectoral menor, el músculo serrato anterior y el músculo dorsal ancho, como también la aponeurosis de los músculos oblicuo externo y recto abdominal (Figura 66-5).

El músculo pectoral mayor está formado por una porción clavicular, que se origina en la mitad medial de la clavícula, y una porción esternocostal, que se origina en el esternón, en los cartílagos costales segundo a sexto y en la aponeurosis del músculo oblicuo externo. Las fibras del pectoral mayor se disponen en forma de abanico, convergiendo hacia la región lateral donde se insertan en el tubérculo mayor del húmero. El músculo pectoral mayor es inervado en sus dos tercios superiores por el nervio pectoral lateral y en su tercio inferior por el nervio pectoral medial. El nervio pectoral lateral se denomina así por su origen en el fascículo lateral del plexo braquial, pero su ubicación en la región axilar está en

relación con el borde medial del músculo pectoral menor y ocurre lo contrario con el nervio pectoral medial, que se origina en el fascículo medial del plexo braquial, pero que se ubica rodeando o atravesando el borde lateral del músculo pectoral menor. Por este motivo, algunos autores –como Moosman o Serra– proponen un cambio en la denominación de estos nervios para no perpetuar la tradicional confusión basada en el origen de estos nervios y no en su ubicación anatómica. Otros autores –como David– describen tres ramas de origen de los nervios pectorales: superior, media e inferior, encontrando que solo en 6 de 26 plexos braquiales disecados, la rama superior y media tenían un origen común. La acción del músculo pectoral mayor es la aducción y rotación medial del húmero como también la tracción de la escápula hacia anterior e inferior.

El músculo pectoral menor nace de la cara externa de la 3<sup>ra</sup>, 4<sup>ta</sup> y 5<sup>ta</sup> costillas y se inserta en el borde medial de la superficie superior del proceso coracoideo de la escápula. El músculo pectoral menor está cubierto por el pectoral mayor y sirve de punto de referencia para la

**Figura 66-5. Anatomía de la región axilar**

1. Vena axilar
2. Vasos toracodorsales
3. Músculo coracobraquial
4. Nervio toracodorsal
5. Músculo dorsal ancho
6. Músculo serrato anterior
7. Nervio torácico largo
8. Músculo pectoral menor
9. Nervio pectoral medial
10. Músculo pectoral mayor
11. Nervio pectoral lateral

ubicación de los vasos, nervios y linfáticos de la axila. Está inervado por el nervio pectoral medial, que pasa a través del músculo pectoral menor o alrededor de su borde lateral, para darle inervación motora al tercio inferior del músculo pectoral mayor. La acción del músculo pectoral menor es la estabilización de la escápula y la elevación de las costillas 3<sup>ra</sup>, 4<sup>ta</sup> y 5<sup>ta</sup>, durante la inspiración forzada.

El músculo serrato anterior, que estabiliza la escápula sobre la pared torácica, nace de una serie de digitaciones desde la parte lateral de las ocho primeras costillas y se inserta en la primera costilla en el triángulo posterior del cuello. En su origen de la 5<sup>ta</sup>, 6<sup>ta</sup>, 7<sup>ma</sup> y 8<sup>va</sup> costillas, se interdigita con el origen del músculo oblicuo externo. El músculo serrato anterior se inserta en el borde vertebral de la escápula, sobre su superficie costal y es inervado por el nervio torácico largo, que proviene del aspecto posterior de las raíces C5, C6 y C7 del plexo braquial. Emerge por debajo del tercio medial de la vena axilar y se ubica en la pared medial de la axila, en el tejido areolar que recubre las digitaciones del músculo serrato

anterior, al que inerva. La lesión de este nervio resulta en una parálisis total o parcial del músculo serrato anterior, lo que se traduce en imposibilidad o dificultad para levantar el brazo por encima del nivel del hombro, dada la limitación a la abducción y rotación lateral de la escápula. También produce limitación a la fijación de la escápula, lo que se traduce en la “escápula alada”.

El músculo dorsal ancho o latissimus dorsi tiene un origen muy ancho a partir de las apófisis y ligamentos supraespinales desde la séptima vértebra torácica hacia abajo, incluyendo todas las vértebras lumbares y sacras. El músculo se inserta por un tendón angosto, formando el pliegue axilar posterior, en el surco bicipital del húmero. Es inervado por el nervio toracodorsal, que nace del fascículo posterior del plexo braquial, con fibras de C6, C7 y C8. El nervio pasa por detrás de los vasos axilares, se junta con los vasos toracodorsales desde medial y luego cruza por delante de estos vasos, para entrar a la superficie medial del músculo. La acción del músculo dorsal ancho es la aducción y rotación interna del húmero.

## Nervio intercostobraquial

Aparece como el ramo cutáneo lateral del segundo nervio intercostal. Atraviesa el músculo intercostal y el músculo serrato anterior en el segundo espacio intercostal, 2 a 3 cm ventral al nervio torácico largo. Este nervio sensitivo cruza la base de la axila a través del tejido adiposo, para entrar en el brazo en el punto donde el tendón del músculo dorsal ancho cruza a la vena axilar y por lo general contribuye con un ramo para el nervio braquialcutáneo medial.

Asimismo puede recibir un ramo proveniente del ramo cutáneo lateral del tercer nervio intercostal. Inerva la piel de la base de la axila y el aspecto medial del tercio superior del brazo. Dado su ramo anastomótico con el nervio braquialcutáneo medial, la sección de este nervio provoca un grado variable de anestesia o hipoestesia de la zona. Este nervio se sacrifica con cierta frecuencia en la disección axilar y en general no se recomienda su preservación en las axilas comprometidas de manera masiva. La preservación de este nervio en estadios precoces del cáncer de mama ha mejorado de modo significativo la función sensitiva y no se ha asociado a un aumento en la recidiva locorregional.

## Anatomía de la axila

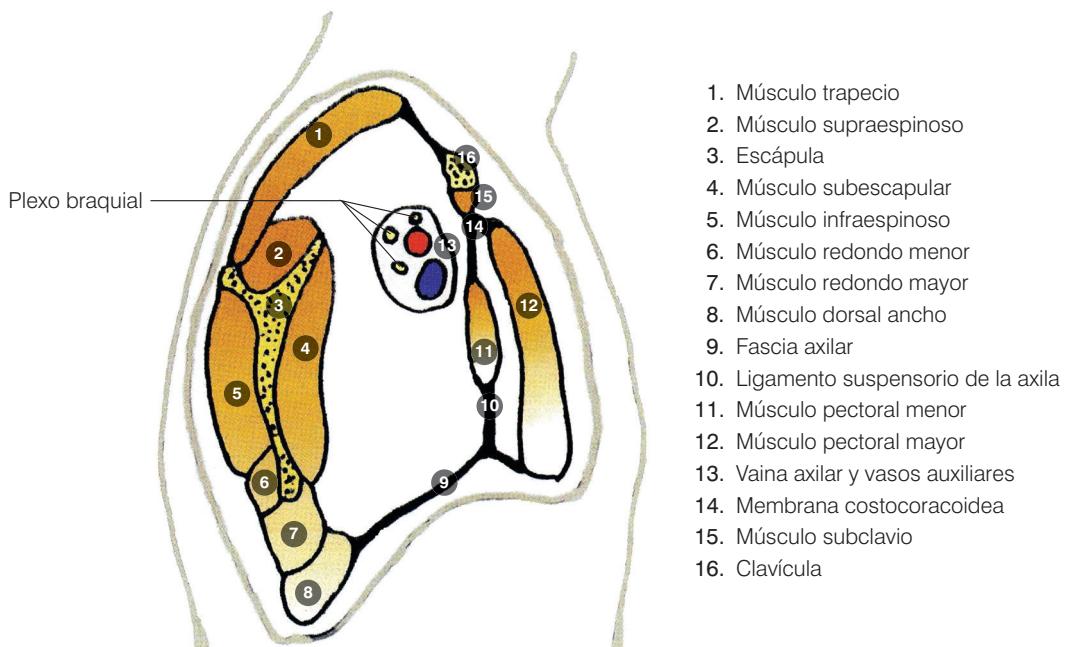
La axila es un compartimento piramidal con cuatro paredes, un ápice y una base, que está ubicada entre el miembro superior y la pared torácica. La base corresponde al hueco axilar y está formada por la fascia axilar; la forma externa de la base de la axila es cóncava y está cubierta por vello, que crece durante la pubertad. El ápex o vértice es una abertura que se extiende hacia el triángulo posterior del cuello a través del canal cervicoaxilar, que está delimitado por delante por la clavícula, por detrás por la escápula y medialmente por la primera costilla. A través del vértice de la axila pasan las estructuras vasculares y nerviosas del

miembro superior. La pared anterior de la axila está formada por los músculos pectorales mayor y menor y sus fascias; el borde lateral del pectoral mayor forma el pliegue axilar anterior. La pared posterior está compuesta principalmente por el músculo subescapular y por el músculo redondo mayor y el músculo dorsal ancho, que forman el pliegue axilar posterior. La pared lateral es la más angosta y está compuesta por el surco bicipital y el músculo coracobraquial, entre las inserciones de los músculos que forman las paredes anterior y posterior. La pared medial es la más ancha y tiene una forma convexa. Está integrada por el músculo serrato anterior, que recubre las costillas, y los músculos intercostales.

## Fascias de la axila

La fascia que cubre los músculos de la pared anterior de la axila tiene dos hojas: una superficial, que envuelve al pectoral mayor y se llama fascia pectoral, y una profunda, que se extiende desde la clavícula hasta la fascia axilar, la cual forma el piso de la axila, llamada fascia clavipectoral o clavicoracoaxilar o costocoracoideña. Esta fascia clavipectoral recubre el músculo subclavio y luego se desdobra envolviendo el músculo pectoral menor, uniéndose de nuevo por debajo y por fuera de este, para insertarse en la fascia axilar. La fascia clavipectoral tiene dos porciones: una porción superior ubicada entre el músculo subclavio y el músculo pectoral menor que se denomina membrana costocoracoideña y una porción inferior al músculo pectoral menor, que constituye el ligamento suspensorio de la axila o fascia coracoaxilar, la que se continúa con la fascia del músculo dorsal ancho (Figura 66-6).

Es esencial para el cirujano recordar que es la fascia clavipectoral la que debe ser abierta para exponer prácticamente todos los elementos vasculares, linfáticos y nerviosos importantes de la axila.

**Figura 66-6.** Corte sagital de la axila, mostrando fascias y músculos

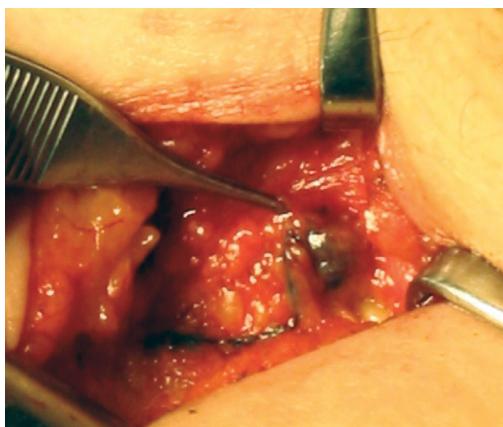
## ANATOMÍA QUIRÚRGICA Y TÉCNICA DE LA DISECCIÓN AXILAR

Existen algunas variantes en la técnica quirúrgica para la disección linfática axilar. Estas diferencias se deben principalmente a la manera de abordar los distintos vasos y nervios de la región. Al realizar una disección axilar es importante identificar de modo claro los límites de la región, los que están dados por las estructuras musculares y vasculares. El límite anterior es el margen lateral del músculo pectoral mayor; el límite posterior corresponde al margen lateral del músculo dorsal ancho; el límite superior corresponde a la vena axilar y el límite inferior no tiene una estructura anatómica precisa, por lo que el cirujano lo puede limitar, seccionando el tejido adiposo desde el músculo pectoral mayor hasta el músculo dorsal ancho, unos 8 a 10 cm por debajo de la vena axilar. Cuando ya se ha delimitado la región,

se procede a la identificación de los nervios y vasos del músculo dorsal ancho y el nervio torácico largo desde caudal hacia cefálico o desde cefálico a caudal, o en forma mixta para tener una mejor visibilidad de estas estructuras y tener una mayor seguridad de no lesionarlas durante el procedimiento.

Al realizar el procedimiento de la biopsia del linfonodo centinela, que ya ha reemplazado a la disección axilar para la estadificación de la axila en las pacientes con cáncer de mama y sin linfonodos palpables sugerentes de metástasis, es fundamental tener un conocimiento de la anatomía axilar. La biopsia del linfonodo centinela requiere de un abordaje axilar mínimo, con una incisión cutánea de 2 a 3 cm (Figura 66-7). Si no se conoce con claridad las estructuras importantes de la axila, se corre el riesgo de lesionarlas durante el procedimiento, pudiéndose aumentar la morbilidad.

**Figura 66-7.** Disección del linfonodo centinela, siguiendo el conducto linfático teñido con tinta azul



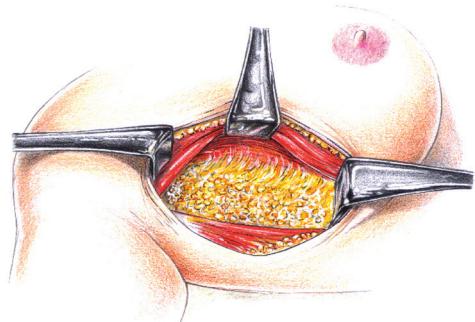
La técnica de disección linfática de la axila incluye:

- Incisión en S itálica, 3 a 4 cm bajo el pliegue axilar (bajo la inserción de los folículos pilosos), desde el margen lateral del músculo pectoral mayor hasta el margen lateral del músculo dorsal ancho (Figura 66-8).
- Disección de colgajos cutáneos de un centímetro de grosor.
- Disección del margen lateral del músculo pectoral mayor y del margen lateral del músculo dorsal ancho hasta su tendón de inserción en el húmero (Figura 66-9).
- Sección de la fascia clavipectoral, disecando el músculo pectoral menor, identificando y preservando el nervio pectoral medial (Figuras 66-10 y 66-11).
- Disección de la vena axilar, identificando y conservando el nervio y vasos toracodorsales, por lo habitual más posteriores y laterales (Figuras 66-12 y 66-13), y ligando los vasos torácicos laterales, más anteriores y mediales (Figuras 66-14 y 66-15).
- Disección y preservación del nervio intercostobraquial (Figura 66-16).
- Disección del nervio del dorsal ancho y los vasos toracodorsales (Figura 66-17).

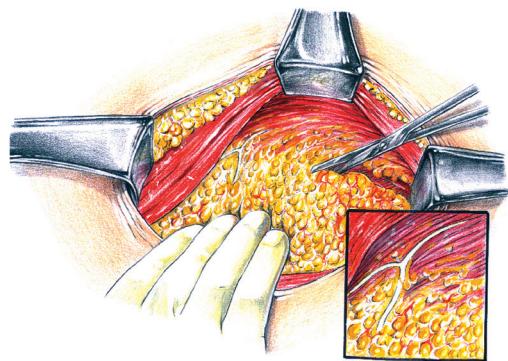
**Figura 66-8.** Incisión axilar desde el margen lateral del músculo pectoral mayor, hasta el margen lateral del músculo dorsal ancho



**Figura 66-9.** Disección del margen lateral de los músculos pectorales y dorsal ancho

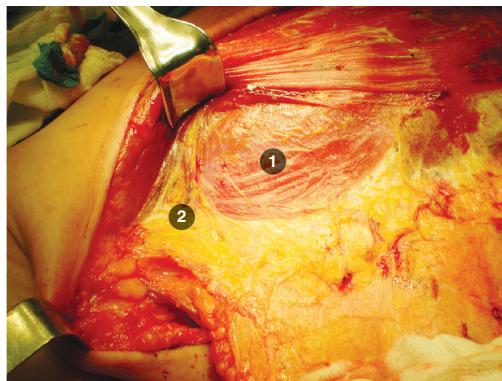


**Figura 66-10.** Sección de la fascia clavipectoral, disecando el músculo pectoral menor y preservando el nervio pectoral medial



- Dissección del nervio torácico largo, adosado a lo largo de la pared torácica lateral (Figuras 66-18 y 66-19).
- Dissección completa del nervio del dorsal ancho y del nervio torácico largo, y sección o conservación (dependiendo del compromiso axilar) del nervio intercostobraquial (Figura 66-20).

**Figura 66-11.** Inserción de la fascia clavipectoral en el margen lateral del músculo pectoral menor y preservación el nervio pectoral medial

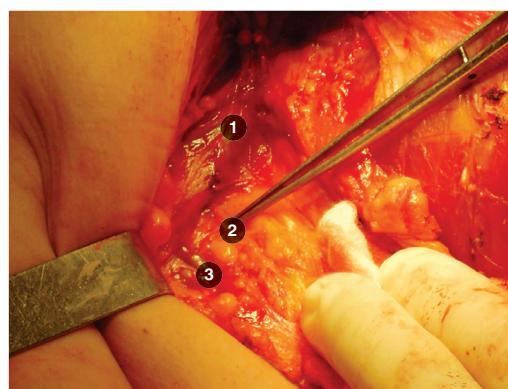


1. Músculo pectoral menor
2. Nervio pectoral medial

- Resección del contenido adiposo y linfático axilar hasta el nivel II (Figura 66-21).

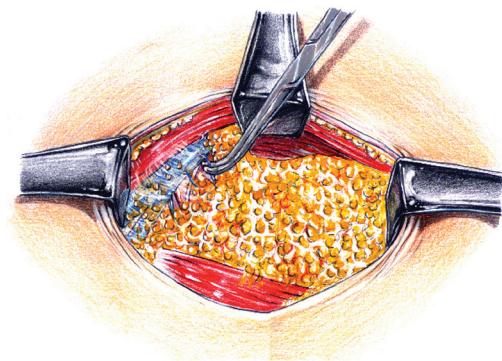
Una vez terminada la disección axilar se instala un drenaje aspirativo y se cierra la piel con sutura intradérmica.

**Figura 66-13.** Disección de la vena axilar, identificando y preservando el nervio y vasos toracodorsales

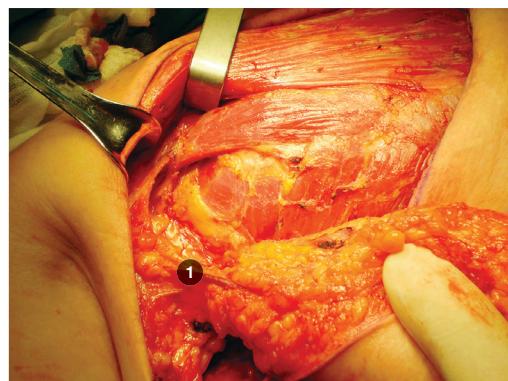


1. Vena axilar
2. Nervio toracodorsal
3. Vasos toracodorsales

**Figura 66-12.** Disección de la vena axilar, conservando los vasos y el nervio toracodorsal y ligando los vasos torácicos laterales y pequeñas las venas colaterales

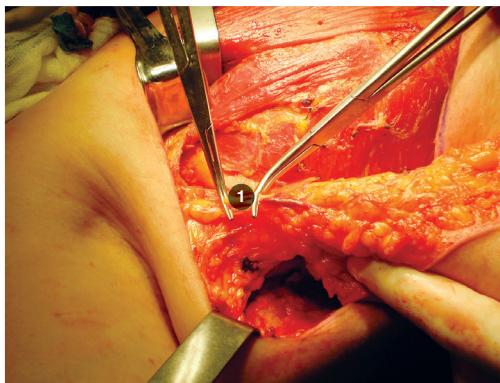


**Figura 66-14.** Disección de la vena torácica lateral



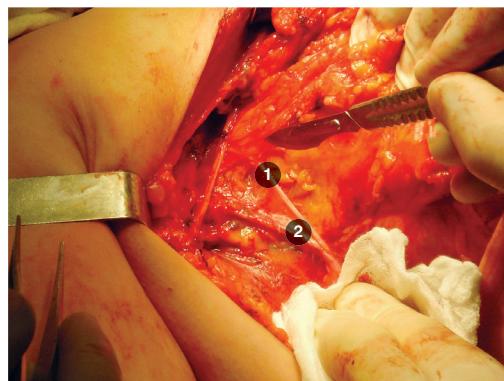
1. Vena torácica lateral

Figura 66-15. Ligadura de la vena torácica lateral



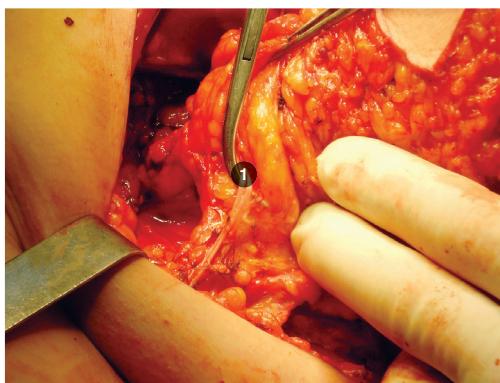
1. Vena torácica lateral

Figura 66-17. Disección y preservación del nervio y vasos toracodorsales



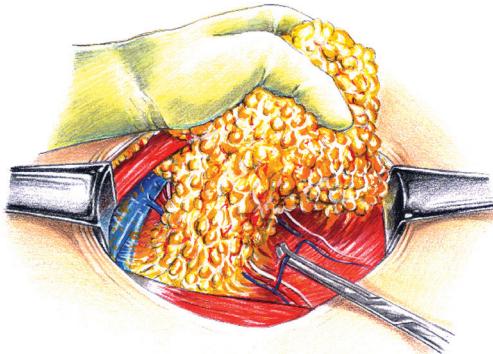
1. Nervio toracodorsal  
2. Vasos toracodorsales

Figura 66-16. Disección y preservación del nervio intercostobraquial

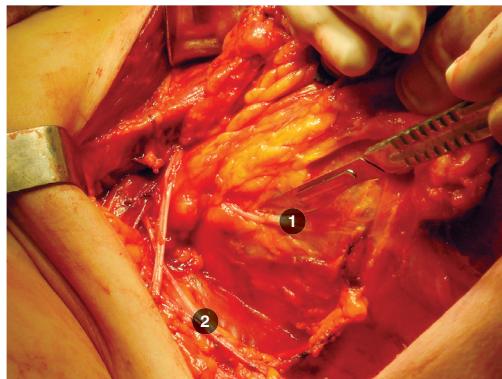


1. Nervio intercostobraquial

Figura 66-18. Disección del paquete vásculo-nervioso toracodorsal, ligadura de vasos anastomóticos y disección del nervio torácico largo

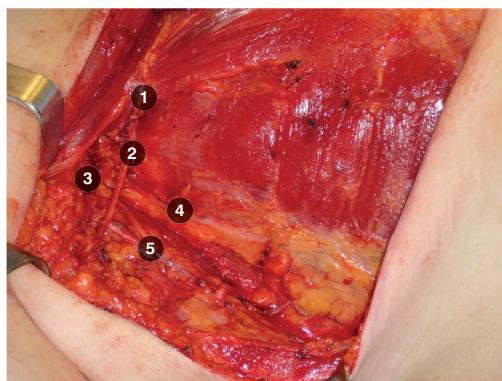


**Figura 66-19.** Disección y preservación del nervio torácico largo



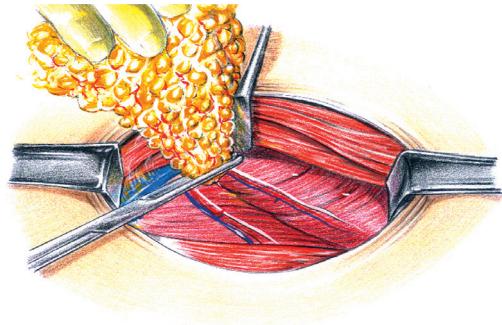
1. Nervio torácico largo
2. Vasos y nervio toracodorsales

**Figura 66-20.** Resección del contenido adiposo y linfático axilar hasta el nivel 2, conservando los nervios pectoral medial, intercostobraquial, torácico largo y toracodorsal



1. Nervio pectoral medial
2. Nervio intercostobraquial
3. Vena axilar
4. Nervio torácico largo
5. Vasos y nervio toracodorsales

**Figura 66-21.** Resección del contenido adiposo y linfático axilar hasta el nivel 2



## DESARROLLO Y FISIOLOGÍA MAMARIA

La glándula mamaria es una glándula sudorípara modificada, que deriva de la hoja ectodérmica, aunque también tiene un origen mesodérmico. Se desarrolla en la “línea de la leche”, que se extiende desde la axila hasta la ingle, pasando por la región anterior del tórax y el abdomen. Durante el desarrollo embrionario se producen varias papillas a lo largo de esta línea, las que pueden reconocerse desde la sexta semana a partir de la fertilización, pero por lo general se mantiene hasta el nacimiento solo aquella ubicada a nivel del quinto espacio intercostal en la línea medio-clavicular. La presencia de los pezones supernumerarios, en la línea de la leche, no son infrecuentes, en especial axilares y en el surco submamario. El desarrollo de glándulas mamarias accesorias puede producirse después del desarrollo mamario puberal y puede ser clínicamente más evidente, después de la lactancia, hasta en 2% de las mujeres.

Las glándulas mamarias están subdesarrolladas al momento de nacer y su crecimiento se completa normalmente en la pubertad. Los ductos mamarios primarios, que conforman la glándula al nacer, se elongan y ramifican durante la infancia. En la etapa previa a la menarqua hay una proliferación del epitelio ductal.

En la menarquia, los estrógenos estimulan la proliferación de las células epiteliales ductales, mioepiteliales y estromales del parénquima mamario; los conductos se ramifican y en sus extremos se forman pequeñas masas sólidas, esféricas, de células poliédricas, que constituirán los alvéolos. La progesterona y los estrógenos inician la formación de los componentes acinares secretorios en la parte más distal de los conductillos. Los aumentos cíclicos de estrógeno y progesterona en cada ciclo menstrual inducen un mayor desarrollo ductal y formación de lóbulos. Esta formación de nuevos ácinos continúa hasta alrededor de los 35 años. En estado de reposo, el epitelio glandular está separado del estroma vascularizado vecino por una fina zona de fibroblastos a través de los cuales no penetran vasos.

Tanto los estrógenos como la progesterona estimulan la proliferación de tejido conectivo, que con posterioridad reemplaza a parte del tejido adiposo y sirve de soporte para los conductos en desarrollo. Los esteroides ováricos también estimulan la proliferación de tejido adiposo y ayudan al crecimiento y pigmentación proporcionales del pezón y la areola.

Por lo habitual, dentro del primer a segundo año después de la menarquia, la mama ha adquirido la estructura de la glándula madura y ha cambiado de forma cónica a semiesférica.

En el embarazo se produce un incremento de los ácinos, estableciéndose entonces la estructura definitiva de la glándula. La regulación endocrina de la síntesis láctea es compleja. Después del estímulo del tejido mamario secretorio por la acción de estrógenos y progesterona, se hace necesaria la acción permisiva de los glucocorticoides, insulina y tiroxina para la producción de las dos hormonas lactogénicas: la prolactina, secretada por la pituitaria anterior, y el lactógeno placentario humano, producido por la placenta materna. Este último alcanza un máximo durante las últimas semanas de gestación y prepara a la glándula mamaria para la producción de la leche. En esta etapa no existe una gran secreción láctea, porque los altos índices de estrógeno y progesterona

en el torrente sanguíneo tienen un efecto inhibitorio en la producción láctea. Los conductos se ramifican y en su parte terminal se forma un lumen que aumenta de tamaño a medida que se carga de secreción, al tiempo que aparecen los alvéolos activos. De forma simultánea aumenta la cantidad de tejido adiposo y la irrigación de la mama. Pronto después del parto, desaparece el lactógeno placentario de la circulación materna y la prolactina pasa a funcionar como la única hormona lactogénica. En este momento otra hormona pasa a jugar un papel importante en la lactancia. Comienza la síntesis de ocitocina por parte del hipotálamo, que se almacena en la hipófisis posterior (neurohipófisis). El reflejo de succión por parte del recién nacido estimula la liberación de la ocitocina, que pasa a ser un mediador de la secreción de la prolactina. La secreción láctea distiende los alvéolos, que en ese momento están tapizados por una sola capa de células cilíndricas bajas. A medida que aumenta la cantidad de secreción, las células se aplatan y desaparecen los espacios intercelulares. Durante el período de secreción, el citoplasma de las células es basófilo; al microscopio electrónico se pueden observar mitocondrias, lisosomas y ribosomas libres. Sobre el núcleo, que se sitúa en la parte basal de la célula, está el aparato de Golgi, al que acompañan grandes vacuolas proteicas y lípidicas. Durante el destete las glándulas se distienden, el epitelio alveolar se aplana y la producción de leche cesa por falta del estímulo hormonal y por compresión de los vasos sanguíneos, cuyo flujo se reduce. El tejido glandular vuelve a su estado de reposo, los alvéolos se retraen y los restos de secreción láctea son reabsorbidos.

Después de la menopausia disminuye la producción de estrógenos y progesterona. La glándula mamaria se atrofia y los elementos celulares de los alvéolos y conductos degeneran y se reducen en número, siendo reemplazados de modo parcial por un tejido adiposo. Como consecuencia de la atrofia del tejido glandular y aumento del tejido adiposo, la mama se hace menos densa al estudio radiológico con mamografía en la postmenopausia.

Esto permite una mayor posibilidad de detección de tumores malignos que en la premenopausia.

### Lecturas recomendadas

- Camus M, León A, Vinés E. Anatomía de la mama y axila. En Pérez Sánchez A. Ginecología. Santiago: Mediterráneo, 2003 (3<sup>a</sup> ed.).
- Danforth DN Jr, Abati A, Fillie A, Prindiville, SA, Palmieri D, Simon R, Ried T, Steeg PS. Combined breast ductal lavage and ductal endoscopy for the evaluation of the high-risk breast: a feasibility study. *J Surg Oncol.* 2006; 94 (7): 555-564.
- David S, Balaguer T, Baqué P, De Peretti F, Valla M et al. The anatomy of the pectoral nerves and its significance in breast augmentation, axillary dissection and pectoral muscle flaps. *J Plast Reconstr Aesth Surg.* 2012; 65: 1193-1198.
- Ellis H, Colbom JL, Skandalakis JE. Surgical embryology and anatomy of the breast and its related anatomic structures. *Surg Clin North Am.* 1993; 37: 610.
- Ellis H, Mahadevan V. Anatomy and physiology of the breast. *Surgery.* Oxford International Edition. 2013; 31 (1): 11-14.
- Fawcett DW. Mammary gland. En Fawcett DW, Bloom S, Fawcett A. Textbook of histology. Filadelfia: WB Saunders & Co.; 1986.
- Gould SF. Anatomy of the breast. En Neville MC, Neifert MR. Lactation. Physiology, nutrition and breast feeding. Nueva York: Plenum Press; 1983.
- Moore KL. The upper limb. En Moore KL. Clinically oriented anatomy. Baltimore: Williams & Wilkins Co.; 1980
- Moosman DA. Anatomy of the pectoral nerves and their preservation in modified mastectomy. *Am J Surg.* 1980; 139: 883-886.
- Morabia A, Wynder E. Epidemiology and natural history of breast cancer. *Surg Clin North Am.* 1990; 70: 739.
- Osborne MP. Breast development and anatomy. En Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW. *Breast Diseases.* Filadelfia: JB Lippincott & Co.; 1991.
- Romrell LJ, Bland KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. En Bland KI, Copeland EM. *The breast comprehensive management* of benign and malignant diseases. Filadelfia: WB Saunders & Co.; 1991.
- Rusby J, Brachtel E, Michaelson J, Koerner F, Smith B. Breast duct anatomy in the human nipple: three-dimensional patterns and clinical implications. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 106: 171-179.
- Samphao S, Eremin J, El-Sheemy M, Eremin O. Management of the axilla in women with breast cancer: current clinical practice and a new selective targeted approach. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15 (5): 1282-1296.
- Serra E, Maccarone B, Ibarm P, De la Fuente R. Lateral pectoralis nerve: the need to preserve it in the modified radical mastectomy. *J Surg Oncol.* 1984; 26: 278-282.
- Smith DJ, Palin WE Jr, Kalch WL, Bennett JE. Breast volume and anthropometric measurements: normal values. *Plast Reconstr Surg.* 1986; 78: 331-335.
- Spratt JS, Shieber W, Dillard B. Anatomy and surgical technique of groin dissection. St Louis: CV Mosby & Co.; 1965.
- Spratt JS, Tobin GR. Gross anatomy of the breast. En Donegan WL, Spratt JS. *Cancer of the breast.* Filadelfia: WB Saunders & Co.; 1995.
- Stolier A, Wang J. Terminal duct lobular units are scarce in the nipple: implications for prophylactic nipple-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15 (2): 438-442.
- Suami H, Pan WR, Mann G, Taylor G. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel node biopsy: a human cadaver study. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15 (3): 863-871.
- Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Kron BBR. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg.* 2001; 192: 399-409.
- Temple WJ, Ketcham AS. Preservation of the intercostobrachial nerve during axillary dissection for breast cancer. *Am J Surg.* 1985; 150: 585-589.
- Turner-Warwick RT. The lymphatics of the breast. *Br J Surg.* 1959; 46: 574-582.
- Van der Ent FWC, Kengen RAM, Van der Pol HAG et al. Halsted revisited: internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg.* 2001; 234: 79-86.
- Wood WC, Bostwick III J. *Breast and axilla.* En Wood WC & Skandalakis JE. *Anatomic basis of tumor surgery.* St Louis: Quality Medical Publishing Inc.; 1999.

## Capítulo 67

# PATOLOGÍA BENIGNA DE LA MAMA

MAURICIO CAMUS A.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades benignas de la mama son mucho más frecuentes que las malignas y pueden representar un importante motivo de consulta para los especialistas en patología mamaria. La mayoría de las pacientes con patología mamaria benigna, dependiendo de su lugar habitual de control de salud, son evaluadas al inicio por la matrona en su chequeo rutinario o por el médico general o familiar. Otras consultan primero a su ginecólogo y algunas pocas van al especialista en enfermedades mamarias. Cualquiera de estos profesionales recibe a una paciente que está con frecuencia ansiosa, por la posibilidad de tener alguna alteración maligna de la mama. Las unidades de patología mamaria se han organizado en un trabajo multidisciplinario, con una participación importante del radiólogo mamario.

Este extenso capítulo se divide en dos, para facilitar la búsqueda de sus contenidos. En el primer capítulo se mostrarán las principales enfermedades mamarias, ordenadas por los motivos de consulta más comunes que son: dolor mamario, nódulo mamario palpable, lesiones mamarias no palpables detectadas en exámenes radiológicos y en biopsias mamarias. En el segundo se incluye: inflamaciones mamarias, secreción por el pezón y anomalías del desarrollo.

## DOLOR MAMARIO (MASTALGIA)

**Incidencia.** El dolor mamario o mastalgia es un problema común en la población y es un motivo habitual de consulta para el médico general o para el especialista en patología mamaria. En una encuesta realizada en mujeres sanas que consultaron de manera espontánea en una clínica de patología mamaria, 69% respondió que tenía mastalgia suficiente como para causarle molestias que interfeían con su vida diaria.

Otra encuesta realizada en Gales en 585 mujeres laboralmente activas reveló que 45% presentaba mastalgia leve y 21% reveló mastalgia severa. El dolor mamario cíclico, asociado con frecuencia a nodularidad mamaria, es tan común que puede considerarse que está dentro del espectro de la normalidad. Estos últimos autores lo consideran parte de las aberraciones del desarrollo e involución mamaria normal (ANDI en inglés). La mastalgia leve premenstrual, de 3 a 5 días de duración, es un cambio fisiológico normal en la mayoría de las mujeres, pero en su forma severa, cuando dura 2 a 3 semanas del ciclo menstrual, puede estar indicada una terapia hormonal específica.

**Clasificación.** El dolor mamario se puede clasificar, basado en las características clínicas, en tres tipos: mastalgia cíclica, mastalgia no cíclica y dolor extramamario. Si consideramos la mastalgia severa, se ha observado que 80% corresponde a mastalgia cíclica, 10% a mastalgia

no cíclica y el otro 10% a dolor extramamario. La intensidad del dolor mamario se puede cuantificar en una escala de 0 a 10, para lo cual se solicita a las pacientes que anoten la intensidad del dolor en una cartilla mensual. Es importante hacer la distinción en el tipo de dolor, porque la mastalgia cíclica responde mucho mejor al tratamiento hormonal que la mastalgia no cíclica. El dolor extramamario se debe en general a alteraciones musculoesqueléticas de la parrilla costal que responden bien a los antiinflamatorios.

La mastalgia cíclica se presenta con mayor frecuencia en la tercera década de la vida, como un dolor sordo, quemante hacia los cuadrantes superiores y externos, que se hace más intenso alrededor de cinco días premenstrual. Los síntomas se pueden exacerbar un poco antes de la menopausia y tienden a desaparecer después de ella.

La mastalgia no cíclica tiene su mayor incidencia en la cuarta década y la duración es más corta, con resolución espontánea en la mitad de los casos. Casi siempre es unilateral y no tiene exacerbación premenstrual. Se puede producir un aumento del dolor sin causa aparente y son las más difíciles de tratar. Entre algunas causas, puede haber antecedente de trauma o síndrome de dolor postoperatorio, inflamación aguda de algún quiste, ectasia ductal y mastitis periductal. Otra posible causa es la enfermedad de Mondor, que es una forma de tromboflebitis superficial de la pared toracoabdominal anterior, con palpación de un cordón indurado sensible.

El dolor extramamario corresponde al 10% de los casos de mastalgia. La mayoría de las veces se debe a costocondritis o artritis por inflamación de la articulación condroesternal o condrocostal (síndrome de Tietze) o menos común, a dolor muscular de la parrilla costal lateral. Otra causa de dolor extramamario es la radiculopatía cervical. El diagnóstico se hace al comprimir la parrilla costal, que produce un dolor intenso en un punto preciso. La mejor manera de descartar un dolor mamario asociado es examinar a la paciente cambiándola a una posición sentada,

levantando la mama para separarla, al comprimir la parrilla costal. El manejo de estos casos es con analgésicos y antiinflamatorios, y de modo eventual se puede inyectar corticoesteroides o infiltración con anestésicos locales.

**Etiología.** En las mujeres premenopáusicas, por lo normal se produce un leve aumento del volumen mamario hacia el final de la fase lútea del ciclo menstrual, que a veces puede occasionar molestia y dolor. La mastalgia cíclica es una exacerbación más extrema de este cambio normal, por lo que muchos estudios han buscado las alteraciones endocrinas, en particular del estradiol, progesterona y prolactina para entender la etiología de la mastalgia. No se han encontrado diferencias significativas consistentes en los niveles de progesterona sérica durante la fase lútea en pacientes con y sin mastalgia. Las variaciones en las mediciones de estradiol tampoco han sido consistentes, ya que algunos las han encontrado elevadas y otros normales. La medición de los niveles basales de prolactina se han reportado como normales o marginalmente elevados. Cuando se han medido los depósitos de prolactina después de la estimulación con domperidona, estos se han observado elevados de manera significativa en pacientes con mastalgia severa. Esto puede representar una respuesta de estrés al dolor prolongado.

### Manejo de la mastalgia

**Medidas generales.** Las medidas generales para un buen tratamiento parten por la obtención de una buena anamnesis. Se debe investigar los factores de riesgo para cáncer de mama, antecedentes ginecoobstétricos, uso de medicamentos, hábitos dietéticos, tabaquismo, antecedentes de patología mamaria como nodularidad, infecciones, secreción por el pezón, biopsias mamarias previas, traumatismo mamario. Se debe conocer las características y la evolución del dolor, para poder clasificar el tipo de mastalgia.

El examen físico incluye la inspección para detectar las alteraciones cutáneas como inflamación

y retracción. La palpación debe buscar nodularidad y masas mamarias y axilares. Se debe examinar la región periareolar y exprimir suavemente el pezón para observar la presencia de secreción. Se debe palpar la zona de las articulaciones condroesternales para descartar un dolor extramamario de la parrilla costal.

El estudio de imágenes debe incluir una mamografía en pacientes mayores de 35 años. La ecotomografía es un complemento útil cuando las mamas son muy densas o para pacientes menores de 35 años, en especial si se ha detectado algo en el examen físico.

Con una buena anamnesis, examen físico y estudio de imágenes es posible asegurarle a la paciente con una alta precisión de que el dolor mamario no está provocado por un cáncer. Con esta medida más del 85% de ellas mejoran su sintomatología dolorosa o al menos pueden convivir fácilmente con su mastalgia. Se ha observado que las pacientes con mastalgia importante de más de seis meses de evolución y que han sido referidas a una clínica de patología mamaria en que se les ha descartado el cáncer en una evaluación inicial, solo el 60% vuelve para una reevaluación a los dos meses, lo que refleja una resolución espontánea en la mayoría de los casos. Entre las pacientes que consultan de nuevo y que se les solicitó que llenaran una cartilla de evaluación diaria del dolor, es posible deducir que el efecto placebo de cualquier terapia indicada es de un 20% aproximado. Este alto efecto benéfico del placebo dificulta la evaluación objetiva y crítica, de cualquier otro tipo de terapia específica.

El soporte mecánico de un sostén, adecuado al tamaño y forma de la mama, recomendado por un especialista, ha logrado disminuir o mejorar el dolor mamario en el 75% de 100 pacientes estudiadas.

**Tratamientos de dudosa efectividad.** Los diuréticos han sido utilizados como tratamiento de primera línea en mastalgia cíclica, pero nunca han sido evaluados en un estudio de doble ciego. Se ha demostrado que la retención de fluidos en

el período premenstrual es similar en pacientes con mastalgia comparada con pacientes controles.

Las recomendaciones dietéticas de eliminación de alimentos con metilxantinas (café, té, chocolates, bebidas cola), la disminución en la ingesta de grasas y la ingestión de vitaminas A, E y del complejo B, tienen un alto efecto placebo. No se ha demostrado efectos adversos en su uso, pero tampoco se ha demostrado efectividad en forma consistente en estudios controlados.

**Analgésicos.** El uso de analgésicos y antiinflamatorios puede ser útil en los períodos de mayor exacerbación del dolor, pero se debe tener precaución en su uso prolongado y en pacientes con antecedentes de gastritis y síndrome ulceroso. Se puede emplear en forma oral o como crema tópica. El uso de antiinflamatorios es la terapia de elección en el dolor extramamario como el provocado por la condritis esternocostal (síndrome de Tietze).

**Ácido gammalinolénico.** El aceite de vellorita (*evening primrose oil*) es un producto natural que tiene un alto contenido de ácidos grasos esenciales que actúan a través de la vía de las prostaglandinas. Tiene pocos efectos colaterales como náuseas leve en 2% de las pacientes. Se utiliza una dosis de dos tabletas de 500 mg por tres veces al día, por un mínimo de tres meses. La experiencia clínica ha demostrado 58% de respuesta en mastalgia cíclica y 38% en mastalgia acíclica. La utilización de este producto puede ser útil en pacientes que prefieren evitar una manipulación hormonal, aunque un metaanálisis en que se comparó el aceite de vellorita con otras drogas hormonales (bromocriptina, danazol y tamoxifeno), no se encontró un efecto benéfico del aceite de vellorita superior al del placebo.

**Terapia hormonal específica.** El uso de contraceptivos orales puede aumentar o disminuir la mastalgia. Cuando la mastalgia es persistente y severa después de varios ciclos, es preferible discontinuar su utilización.

La terapia hormonal de reemplazo puede provocar mastalgia cíclica en pacientes que antes no habían tenido dolor, por lo que de acuerdo a la severidad de la mastalgia y a la necesidad real de terapia de reemplazo hormonal, se deberá evaluar su continuidad o suspensión.

Los progestágenos se han empleado para el manejo de la mastalgia durante la segunda fase del ciclo menstrual para suplir la posible deficiencia de progesterona en la fase lútea. Se ha utilizado una dosis de 10 a 20 mg de medroxiprogesterona diarios por 10 días, entre los días 16 y 25 del ciclo menstrual, pero los estudios randomizados de doble ciego no han demostrado una efectividad significativa mayor que el placebo.

La bromocriptina es un agonista dopamínérigo que puede disminuir la secreción dinámica de prolactina que podría estar elevada en pacientes con mastalgia cíclica. No afecta los niveles de estrógenos, progesterona ni testosterona. Tiene con frecuencia efectos adversos que incluyen náuseas, vómitos, fatiga y cefalea. Se usa una dosis de 1,25 mg, la que se aumenta de manera progresiva cada 5 días hasta llegar a una dosis de 2,5 mg por dos veces al día de 3 a 6 meses. La respuesta clínica es de 54% comparado con 19% del placebo, pero presenta 36% de suspensión del tratamiento debido a los efectos adversos.

El danazol es una droga con efecto antigonadotropínico. Inhibe de forma competitiva los receptores de estrógeno y progesterona en la mama, hipotálamo e hipófisis, y también inhibe las múltiples enzimas de la esteroidogénesis ovárica. Si bien no se conoce el mecanismo preciso de reducción del dolor mamario del danazol, es el agente farmacológico más efectivo en el manejo de la mastalgia. Desafortunadamente tiene una alta frecuencia de efectos adversos que incluyen aumento de peso, acné, hirsutismo, cambios de voz, irregularidad menstrual, dispareunia, depresión y es teratogénico de modo potencial, por lo que deberán estar en conocimiento las mujeres en edad fértil. Se recomienda partir

con dosis de 200 mg diarios en el segundo día del ciclo menstrual. Si hay respuesta después de dos meses, se puede bajar la dosis a 100 mg diarios por dos meses más y luego a 100 mg/día por medio por otros dos meses, para evitar los efectos adversos. No es recomendable utilizarlo por más de seis meses. Con este esquema se ha observado 79% de respuesta en mastalgia cíclica, comparado con 19% del placebo.

El tamoxifeno inhibe de forma competitiva la acción del estrógeno en el tejido mamario y es utilizado por lo habitual en pacientes con cáncer de mama o con alto riesgo para desarrollar un cáncer de mama. En estudios controlados se ha obtenido 71% de éxito en el manejo de la mastalgia, comparado a 29% del placebo, empleando una dosis de 20 mg diarios. Con el uso de 10 mg diarios se ha logrado disminuir los efectos adversos como náuseas, bochornos, aumento de peso, depresión, irritabilidad, metrorragia, y se han mantenido las respuestas aceptables para la mastalgia. El tamoxifeno se prefiere reservar para pacientes con cáncer de mama, por lo que se utiliza solo en aquellas en las que han fallado los otros tratamientos y por períodos cortos con un control cercano y estricto.

**Evaluación psiquiátrica.** Cuando existe un estrés emocional agudo, se ha observado un aumento en la secreción de prolactina, lo que podría tener una base fisiológica para explicar la mastalgia. En las pacientes con mastalgia severa resistente a todos los tratamientos, se ha pesquisado que existe una alta incidencia de problemas psiquiátricos como ansiedad, depresión y crisis de pánico, por lo que se sugiere una evaluación por el especialista y uso de antidepresivos.

**Cirugía.** El empleo de la cirugía como una biopsia del área dolorosa o la mastectomía subcutánea no tiene indicación para manejo de la mastalgia y se corre el riesgo de cambiar un área dolorosa por una cicatriz dolorosa.

## NÓDULO MAMARIO PALPABLE

El nódulo mamario palpable es un motivo de consulta habitual en patología mamaria. Puede ser descrito como un hallazgo realizado por la propia paciente o por algún profesional en el examen físico de un control rutinario de salud. El estudio de una paciente portadora de un nódulo mamario o de un cambio en la textura mamaria debe partir con una anamnesis y examen físico. La historia clínica debe establecer el tiempo de evolución del nódulo, aparición de síntomas y signos asociados, y los factores de riesgo de cáncer de mama. También debe consignarse la historia personal de lesiones mamarias y la historia familiar de cáncer de mama. El examen físico mamario debe incluir inspección visual, palpación meticulosa de ambas mamas, axilas y huecos supraclaviculares. La eficacia del examen clínico mamario mejora con el aprendizaje y la práctica. El examen físico mamario tiene un valor predictivo positivo de 73% y un valor predictivo negativo de 87% en manos experimentadas.

Una vez que el nódulo mamario se identifica en el examen físico, se debe solicitar imágenes para corroborar el hallazgo clínico. Existen algunos exámenes de imágenes como la mamografía, la ecotomografía y la resonancia mamaria. Asimismo, existen algunos procedimientos de punción para la toma de muestra para el estudio citológico o histológico que pueden ser guiados utilizando las técnicas de imágenes. En la decisión del tipo de examen o de algún tipo de procedimiento influyen la experiencia y preferencia del médico tratante, la edad de la paciente, las características clínicas del nódulo y la disponibilidad local de las técnicas de diagnóstico por imágenes y citológico.

### Estudio radiológico del nódulo mamario

**Mamografía.** Como las pacientes jóvenes tienden a tener un tejido mamográficamente denso, la mamografía entrega poca información útil en pacientes menores de 35 años y aumenta su sensibilidad después de los 35 años. Por lo tanto, pasa a constituir un examen fundamental en el estudio de un nódulo mamario luego de esta

edad. Su sensibilidad general es menor que 82% en pacientes con un cáncer de mama palpable y es mucho menor en pacientes premenopáusicas. Así como una mamografía sospechosa puede aumentar la probabilidad de que un nódulo sea maligno, la mamografía que es informada como normal no excluye la posibilidad de un cáncer cuando existe la sospecha clínica.

Existen categorías de las posibles anormalidades radiológicas que estiman el riesgo de cáncer de mama. Estas categorías son útiles para hacer recomendaciones de tratamiento como la clasificación propiciada por el Colegio Estadounidense de Radiólogos: *Breast Imaging Report and Database System* (BI-RADS), la que se describe a continuación.

- **BI-RADS 0:** evaluación incompleta, que requiere de imágenes adicionales. Ecotomografía si la mama es densa, magnificación mamográfica si existen microcalcificaciones o compresión de lesiones mamográficas si existe asimetría de densidad.
- **BI-RADS 1:** hallazgo negativo (examen normal).
- **BI-RADS 2:** hallazgo benigno.
- **BI-RADS 3:** hallazgo con probabilidad benigno. Se sugiere un seguimiento de corto intervalo, por lo habitual seis meses. La posibilidad de cáncer es menor de 2%.
- **BI-RADS 4:** hallazgo sospechoso. Se recomienda biopsia. La probabilidad de cáncer es de entre 2% y 90% (en promedio 20-40%).
- **BI-RADS 5:** hallazgo muy sospechoso de malignidad. Requiere de biopsia. La posibilidad de cáncer es mayor a 90%.
- **BI-RADS 6:** cáncer conocido. La biopsia ya ha confirmado el cáncer.

**Ecotomografía mamaria.** El principal valor de la ecotomografía mamaria es diferenciar entre un nódulo sólido y quístico. Su valor es fundamental en los nódulos mamarios no palpables, que aparecen como un hallazgo mamográfico, los que se han hecho mucho más frecuentes con el uso

masivo de la mamografía. También se considera un complemento importante a la mamografía o al examen físico en pacientes menores de 35 años en que el tejido mamario es más denso. En el estudio de un nódulo sólido, permite sospechar si se trata de un nódulo benigno o maligno, observando la ecogenicidad del contenido y la regularidad de los bordes. Si el nódulo detectado es un quiste simple, no requerirá de mayor estudio ni tratamiento adicional.

**Resonancia magnética.** La resonancia magnética mamaria es un método muy sensible y detecta prácticamente el ciento por ciento de las lesiones mamarias, pero es poco específico. El uso de medio de contraste con Gadolinio permite caracterizar mejor las lesiones ya sea por su morfología o por su comportamiento al inyectar el medio de contraste. La sensibilidad de la resonancia para detectar cáncer invasor es superior al 90%, pero para el carcinoma *in situ* baja a 50-70%, porque los carcinomas *in situ* de bajo grado no muestran una alteración en su vascularización. Su principal indicación es para los estudios de probables tumores multifocales o multicéntricos, posibles recidivas locales o para evaluar la mama contralateral en pacientes con cáncer diagnosticado de manera reciente. También es útil para el seguimiento de pacientes de alto riesgo, para evaluar la respuesta a quimioterapia neoadyuvante y claramente es el mejor examen para evaluar pacientes con prótesis mamaria y sus complicaciones.

**Punción con aguja fina.** La punción con aguja fina es un procedimiento barato, fácil de realizar, prácticamente indoloro y que puede ser realizado en cualquier oficina de consulta sin la necesidad de anestesia local. Cuando se obtiene un líquido amarillo, café o verdoso, sin masa residual y no se reproduce de modo inmediato, se trata con seguridad de un quiste simple que solo requerirá de un control en una o dos semanas para evaluar si hay recidiva. No es necesario enviar el líquido a un estudio citológico, por la baja probabilidad

de cáncer en estos casos. Si el quiste recidiva y es sintomático, este se deberá volver a puncionar, lo que es más frecuente en quistes grandes en que se obtienen más de 20 cc de líquido, y en el que las punciones repetidas al final lo hacen desaparecer. Si al puncionar un quiste el contenido es hemático o queda masa residual postpunción, deberá enviarse la muestra para un estudio citológico y con probabilidad deberá realizarse una biopsia por la posibilidad de un papiloma o carcinoma papilar intraquístico. Si el nódulo puncionado es de tipo sólido, se puede enviar el material que se obtiene a citología, para lo cual se extiende el material sobre un portaobjetos y se fija con un aerosol citofijador. La citología es operador dependiente y la adecuada interpretación dependerá de un citólogo entrenado. Los resultados falsos positivos para cáncer son menores de 1% y los falsos negativos alrededor de 15%.

**Biopsia histológica con aguja gruesa y biopsia con mamótomo.** La biopsia histológica con aguja gruesa (core) es una alternativa a la biopsia quirúrgica abierta. Este procedimiento permite obtener cilindros de tejido de 1 x 20 mm, con lo cual es posible distinguir entre un carcinoma *in situ* y un carcinoma infiltrante. Además, es posible obtener muestra suficiente para receptores estrogénicos y marcadores tumorales. La aguja gruesa permite tomar muestra de tumores palpables y también de tumores no palpables guiados por ecotomografía o por estereotaxia.

La biopsia con mamótomo utiliza una aguja que obtiene cilindros de 2 x 10 mm. Se introduce a través de un trócar que se mantiene fijo por debajo de la lesión, utilizando un sistema de aspiración que permite recolectar los cilindros de tejido seccionado sin la necesidad de retirar el trócar, y por lo tanto es posible resecar tumores de hasta 1 cm. Este tipo de aguja se utiliza de preferencia para la extirpación de lesiones no palpables mamográficas como las microcalcificaciones que se realizan bajo visión estereotáxica. También se puede usar la aguja de mamótomo para la aspiración de lesiones bajo

visión ecográfica, pero por lo general las lesiones visibles a la ecotomografía se prefieren realizar con aguja core, cuyo costo es tres veces menor al de la aguja del mamotomo.

Si la lesión extirpada es maligna, obviamente requerirá de operación abierta para obtener márgenes negativos. La biopsia estereotáctica puede utilizar la aguja core o la aguja de mamotomo, pero es preferible esta última, ya que no es necesario extraer la aguja para retirar cada muestra y así se evita tener que posicionar de nuevo la aguja para cada extracción de muestra. El equipo de estereotaxia permite localizar una lesión mamográfica no palpable en tres dimensiones, con una gran precisión, porque puede calcular la profundidad de la lesión. Esta técnica está especialmente indicada para lesiones (BI-RADS 4) como son las microcalcificaciones sospechosas o para algunas densidades asimétricas mamográficas que no tienen traducción a la ecotomografía.

**Biopsia quirúrgica abierta.** La biopsia quirúrgica abierta constituye la etapa final del estudio de muchos nódulos mamarios, en particular los de tipo sólido. Permite la confirmación histológica y soluciona en forma definitiva la sospecha diagnóstica de un determinado nódulo. Si las características clínicas e imagenológicas plantean una alta probabilidad de tratarse de un nódulo benigno, es posible realizar una tumorectomía con un mínimo de tejido sano alrededor. Si por el contrario, hay alguna sospecha de que el nódulo pueda ser maligno, se debe realizar una mastectomía parcial, con un margen de tejido sano de un centímetro, lo que es preferible corroborar con una biopsia rápida por congelación, para proceder al tratamiento definitivo del cáncer.

En los casos en que no es posible realizar una biopsia estereotáctica, porque se trata de una mama pequeña, con una lesión ubicada muy superficial o muy profunda cercana al músculo pectoral, se debe optar por una biopsia quirúrgica abierta. Eso también se realiza cuando hay discordancia entre el resultado de una biopsia por punción y la imagen radiológica. Los nódulos no palpables

deben marcarse con una guía de alambre, que se introduce a través de una aguja, dejando una punta del alambre que contiene un arpón lo más cercano posible al nódulo, guiado por una ecotomografía, mamografía o estereotaxia.

## Nódulos mamarios palpables más frecuentes

**Macroquistes.** El quiste mamario es el nódulo mamario más común de la mujer. Puede presentarse a cualquier edad, pero su mayor incidencia se produce entre los 30 y 55 años, alcanzando una frecuencia de hasta 30% en ese grupo etario. La mayoría de las veces son múltiples. El tamaño es variable desde algunos milímetros hasta varios centímetros, y su hallazgo ha aumentado de forma considerable con el mayor uso de la ecotomografía. Por lo habitual se hacen palpables cuando miden más de 2 cm. Las características clínicas a la palpación dependen del tamaño, la profundidad, la tensión intraquística y la consistencia del tejido vecino, pero por lo general son menos móviles que los fibroadenomas, pueden ser algo fluctuantes y son más blandos y de superficie menos irregular que un carcinoma. En la mamografía pueden verse como nódulos de tejido mamario más denso, de contornos relativamente bien delimitados, por lo que pueden confundirse con un fibroadenoma. Por este motivo, la ecotomografía o la punción con aguja fina son importantes en el diagnóstico diferencial. La gran mayoría de los quistes son quistes simples (98%), no requieren de una atención especial y se pueden puncionar si son muy grandes y sintomáticos. Existen algunos quistes catalogados como complejos, que pueden presentar paredes engrosadas o septos en la pared, o masas sólidas intraquísticas, los que deben ser tratados y seguidos con ecotomografía, y si existe riesgo de cáncer, pueden ser biopsiados con aguja core o extirpados en forma quirúrgica.

**Cambios fibroquísticos.** Los cambios fibroquísticos son la principal causa de dolor mamario, el cual es por lo habitual cíclico, de predominio

premenstrual, de unos pocos días hasta un par de semanas de duración, con irradiación hacia el hombro y brazo. Estos cambios fibroquísticos son generalmente localizados en el cuadrante superoexterno y son simétricos. A la palpación pueden encontrarse áreas de mayor densidad, formando cordones o placas, sin un contorno demarcado con claridad. En las mamas de pacientes jóvenes existe a la palpación una nodularidad que es normal y que algunas pacientes lo refieren como una masa. En mujeres de edad se puede palpar una zona más indurada, alargada y simétrica hacia los cuadrantes inferiores e internos, dado por la compresión de la grasa producida por el peso de la mama.

**Fibroadenoma.** El principal factor de riesgo a considerar para la probabilidad de que un nódulo mamario sea benigno o maligno es la edad de la paciente. Entre los 15 y los 30 años, la aparición de un nódulo mamario tiene una alta probabilidad de tratarse de un fibroadenoma, que es un tumor benigno frecuente, que puede presentarse en 10-20% de las mujeres. Cuando se detecta como un nódulo palpable, por lo habitual mide entre 1 y 3 cm, tiene una superficie lisa, consistencia gomosa, es bastante móvil a la palpación y casi siempre es indoloro. Entre 10% y 20% pueden ser múltiples o bilaterales. En la mamografía se observa como un nódulo denso, de contornos bien delimitados. Su contenido es sólido, lo que se puede confirmar por medio de una ecotomografía o de una punción con aguja fina y en especial aguja gruesa (*tru-cut* o *core*). Este material puede enviarse a estudio citológico o histológico para tener una mayor aproximación diagnóstica. La ecotomografía muestra un nódulo sólido, ovalado, más ancho que alto, pero también puede ser polilobulado. Un fibroadenoma que mida más de 1 cm es poco probable que involucione y este puede ser detectado en la vida adulta por una mamografía realizada a cualquier edad, lo que implica que con probabilidad se trate de un fibroadenoma que se desarrolló en la juventud, pero que se mantuvo asintomático hasta la vida

adulta. Es importante tener presente que algunos subtipos de cáncer de mama, como el carcinoma medular y papilar, pueden ser muy similares clínica y radiográficamente a un fibroadenoma.

El manejo de los fibroadenomas es con seguimiento clínico y radiológico cada 6 meses durante el primer año y con posterioridad anual. Si el tumor mide más de 3 cm o es sintomático, se prefiere la extirpación quirúrgica (tumorectomía). Cuando un tumor que se sospechaba que era un fibroadenoma crece, o presenta bordes polilobulados, puede ser que se trate de un fibroadenoma juvenil o un fibroadenoma gigante, que presentan mayor celularidad, pero también puede tratarse de tumores filodes. En estos casos, es preferible hacer una biopsia por punción previa a la cirugía o la extirpación con margen de tejido sano mayor de 5 mm. Los fibroadenomas no tienen mayor riesgo de desarrollo de cáncer. Sin embargo, en raras ocasiones se puede desarrollar un cáncer *in situ* e incluso invasor dentro de un fibroadenoma.

**Tumores filodes.** Estos tumores son raros y representan menos del 1% de todos los tumores mamarios. Son tumores fibroepiteliales que tienen la potencialidad de malignizarse, recurrir e incluso dar metástasis a otros órganos. El 70% de estos tumores son benignos, pero 20% son limítrofes y 10% son malignos y pueden llegar a medir más de 10 cm en pocos meses. Desafortunadamente no tienen un aspecto característico en el estudio de imágenes y pueden ser muy similares a un fibroadenoma.

El manejo de los tumores filodes es quirúrgico (mastectomía parcial), con extirpación completa de la lesión, con márgenes de 5-10 mm. En algunos casos de filodes gigantes o de recurrencias, puede ser necesaria la mastectomía total.

**Hamartoma.** Estos tumores son poco comunes y están compuestos por los mismos componentes del tejido mamario normal, con lobulillos, conductos, estroma fibroso y tejido adiposo, dispuestos en una forma desorganizada. Por este motivo son igual conocidos como fibroadenolipoma.

En términos clínicos forman un nódulo encapsulado, no sensible, más frecuente entre los 30 y 50 años, y que en la mamografía puede verse como un área bien delimitada, con elementos de tejido fibroso y lipomatoso, rodeado de un halo radiolúcido. El manejo puede ser con seguimiento clínico y radiológico, pudiendo realizarse biopsia por punción para descartar una atipia. Si la lesión crece o se hace sintomática, es preferible realizar cirugía.

**Adenoma de lactancia.** Constituye el tumor más frecuente de la mujer en el período de lactancia y puerperio. Se presenta como una masa sólida, bien delimitada, por lo general de 2 a 4 cm, y es preferible realizar biopsia core para descartar su malignidad. Histológicamente se observa como una masa lobulada, bien delimitada, con lobulillos hiperplásicos, con proliferación de acinos, rodeados por membrana basal y estroma edematoso. Al terminar la etapa de lactancia, la lesión puede involucionar. Si la masa persiste, se plantea la resección quirúrgica.

## LESIONES MAMARIAS NO PALPABLES DETECTADAS EN EXÁMENES RADIOLÓGICOS Y EN BIOPSIAS MAMARIAS

El uso cada vez más masivo de mamografías de screening para cáncer de mama o del ultrasonido para caracterizar las lesiones mamográficas o como complemento a la mamografía en mamas densas, ha detectado lesiones mamarias asintomáticas que no serían evidentes en términos clínicos. Existen lesiones benignas que pueden asemejarse a las lesiones malignas, por lo que pueden requerir de biopsia para descartar su malignidad. Estas lesiones pueden presentarse como masas, microcalcificaciones, asimetrías de densidad o distorsiones de la arquitectura. Las lesiones catalogadas como BI-RADS 4 tienen un riesgo promedio de malignidad de 30%, por lo que se sugiere biopsia. Algunas de estas lesiones pueden tener un riesgo elevado de cáncer en el futuro. De acuerdo a esto, se pueden clasificar como lesiones no proliferativas, lesiones proliferativas sin atipia y lesiones proliferativas con atipia (Tabla 67-1).

**Tabla 67-1.** Clasificación de las lesiones mamarias benignas al examen histológico, de acuerdo al riesgo relativo de cáncer de mama

Riesgo	Proliferación	Hallazgo histológico
Sin riesgo (RR=1)	No proliferativa o mínima	Cambios fibroquísticos: quistes, ectasia ductal, hiperplasia leve, adenosis no esclerosante, fibrosis. Tumores benignos: adenoma, fibroadenoma, hamartoma, lipoma, tumor filodes benigno, adenomioepiteloma, metaplasia escamosa y apocrina.
Riesgo bajo (RR=1,5-2)	Proliferativa sin atipia	Hiperplasia ductal usual, hiperplasia estromal pseudoangiomatosa, fibroadenoma complejo, adenosis esclerosante, cicatriz radiada, papiloma solitario o papilomatosis.
Riesgo medio (RR>2)	Proliferativa con atipia	Hiperplasia ductal o lobular atípica, cambios columnares con atipias (atipia epitelial plana)

RR: riesgo relativo.

**Lesiones no proliferativas.** Estas lesiones no aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Entre estas, se pueden mencionar los cambios fibroquísticos, que incluyen quistes, ectasia ductal, hiperplasia leve, adenosis no esclerosante, fibrosis. En este grupo de enfermedades no proliferativas también se incluyen los tumores benignos: adenoma, fibroadenoma, hamartoma, lipoma, tumor filodese benigno, adenomioepiteloma, metaplasia escamosa y apocrina.

**Lesiones proliferativas sin atipia.** Estas lesiones incluyen a la hiperplasia ductal usual, hiperplasia estromal pseudoangiomatosa, fibroadenoma complejo, adenosis esclerosante, cicatriz radiada, papiloma solitario y papilomatosis sin atipia. El riesgo de desarrollo posterior de cáncer es bajo. Algunas de estas lesiones merecen una mención especial.

El fibroadenoma complejo contiene otros cambios proliferativos de la mama, por lo que podría requerir de una resección de la lesión completa.

La adenosis esclerosante es una lesión centrolobulillar, con elementos desordenados de tejido acinar, mioepitelial y conectivo que puede asemejarse al carcinoma invasor en su aspecto macro y microscópico.

La cicatriz radiada es una lesión de signifiado incierto. Se caracteriza por tener un centro fibroelástico con ductos atrapados, rodeado de ductos y lobulillos de disposición radial, con un grado variable de hiperplasia, adenosis, ectasia ductal y papilomatosis. Algunos autores sugieren el término de cicatriz radiada para lesiones menores de 1 cm y de lesión esclerosante compleja cuando el tamaño es mayor de 1 cm. Estas lesiones pueden favorecer el desarrollo de las lesiones epiteliales proliferativas atípicas o de carcinoma lobulillar o ductal *in situ*, por lo que cuando la lesión corresponde a un hallazgo de biopsia con aguja percutánea se prefiere realizar cirugía para obtener mayor tejido y descartar lesiones atípicas o carcinoma en el tejido vecino.

El papiloma intraductal es un tumor benigno del epitelio ductal, que muestra predilección por ubicarse en los extremos del sistema ductal, hacia los senos lactíferos y ductos terminales. Los de ubicación central tienden a ser solitarios y los más periféricos múltiples. El síntoma de presentación habitual es la secreción serosa o serohemática por el pezón. En una revisión de 70 lesiones papilares resecadas en nuestro centro, encontramos 21% de lesiones papilares malignas, por lo que sugerimos la resección completa de estas lesiones.

**Lesiones proliferativas con atipia.** Estas lesiones incluyen a la hiperplasia ductal o lobulillar atípica y a los cambios columnares con atipias (atipia epitelial plana). Estas lesiones tienen un riesgo relativo mayor a 2 de desarrollo de cáncer, por lo que cuando se diagnostica por un hallazgo en biopsia core o estereotáxica, se sugiere la resección quirúrgica, dado que en cerca del 10% de los casos se puede encontrar carcinoma *in situ* en la muestra quirúrgica resecada.

Algunos estudios más recientes han mostrado que el riesgo de subdiagnóstico de carcinoma *in situ* o invasor en las biopsias por punción tiene una amplia variabilidad, siendo de 15-30% para hiperplasia ductal atípica, de 0-6% en hiperplasia lobulillar atípica y de 0-3,2% en atipia epitelial plana. Estos resultados sugieren la resección quirúrgica de rutina en la hiperplasia ductal atípica, pero podría dejarse en observación estricta los casos de hiperplasia lobulillar atípica y de atipia epitelial plana cuando no existe una alteración radiológica residual que sugiera que pueda existir una lesión asociada, de mayor significado biológico. En estas lesiones proliferativas con atipias, que presentan un riesgo moderado de cáncer, se debe discutir con la paciente el uso de screening más intensivo o quimioprevenCIÓN con tamoxifeno, para lo cual es útil el uso de herramientas predictivas como el modelo de Gail 2 o IBIS.

## INFLAMACIONES MAMARIAS

### Ectasia ductal

**Definición.** La ectasia ductal o mastitis periductal es una condición benigna de la mama que afecta a los grandes conductos, con predominancia periareolares. Fue descrita por primera vez por Bloodgood, en 1923, quien la denominó tumor varicocele de la mama, dado la frecuente palpación de conductos dilatados subareolares, asociado a la inflamación periductal. Las células predominantes de esta inflamación periductal son las células plasmáticas, por lo que también se le ha denominado mastitis de células plasmáticas. El término ectasia ductal fue introducido, en 1951, por Haagensen y es la denominación más utilizada en la actualidad. Otras denominaciones que ha recibido esta condición es la de comedomastitis, mastitis química, enfermedad secretora de la mama o fístula del conducto lactífero. Ahora se considera que estos términos reflejan distintas etapas de un mismo proceso patológico. Dixon propone el término ectasia ductal/mastitis periductal (ED/MPD), que son las etapas que caracterizan de mejor manera a esta condición. Meguid propone el término de enfermedad inflamatoria asociada al conducto mamario, dada la siguiente secuencia de etapas de la enfermedad: mama normal, ectasia de los conductos mamarios, inflamación y mastitis periductal, absceso mamario subareolar y fístula periareolar.

**Incidencia.** Es importante hacer la diferencia entre la ectasia ductal/mastitis periductal (ED/MPD) clínicamente sintomática y la incidencia de esta condición en series de autopsias. El síndrome clínico puede manifestarse como mastalgia acíclica, descarga por el pezón, retracción del pezón, masa subareolar con o sin inflamación, absceso periareolar y fístula mamaria. En la anatomía patológica no está claro cómo diferenciar la dilatación ductal secundaria a la ectasia ductal/mastitis periductal asintomática, comparado con la dilatación ductal que ocurre como consecuencia del proceso normal de involución. En una serie

de autopsias, Franz demostró 50% de dilatación ductal sustancial, en mujeres mayores de 60 años. En todas las series de autopsias, la incidencia de ectasia ductal aumenta de modo significativo con la edad. Una revisión de las principales series publicadas en la literatura especializada demuestra una incidencia promedio de ectasia ductal/mastitis periductal asintomática de 29% en 3.509 casos de autopsias y una incidencia promedio de ectasia ductal/mastitis periductal sintomática de 5,9% en 10.195 casos publicados. La frecuencia de las distintas etapas de ectasia ductal/mastitis periductal en la población femenina general es de: ectasia ductal, 9-29%; mastitis periductal, 5,9%; absceso mamario subareolar, 1,2%; y fístula periareolar, 1,2%.

**Patogénesis.** Algunos autores consideran que la dilatación ductal es el proceso inicial de la ectasia ductal/mastitis periductal y que la inflamación ocurre como un fenómeno secundario a la salida del contenido ductal hacia el intersticio a través de la pared dañada del conducto. Esta visión de la patogénesis ha sido modificada en el último tiempo y se ha sugerido que la inflamación periductal es el proceso inicial y que la dilatación ductal es el resultado de la destrucción de la lámina elástica del conducto. Esta última teoría se basa en los hallazgos de biopsias que demuestran que a medida que la edad avanza, disminuye la inflamación periductal y la dilatación ductal se hace más frecuente. Las pacientes jóvenes con mastitis periductal se presentan más habitualmente con una masa inflamatoria y dolor, mientras las pacientes mayores con ectasia ductal, se presentan más comúnmente con una masa subareolar no sensible y retracción del pezón.

La causa primaria del absceso mamario subareolar es el proceso de epidermización o metaplasia escamosa del epitelio cuboideo que tapiza los grandes conductos y la ampolla de los conductos galactóforos, provocando queratinización y obstrucción por un tapón de queratina. Despues de esta obstrucción se produce la dilatación de los grandes conductos ocasionado

por la ectasia del material secretado desde los acinos. Finalmente, se produce una ruptura del fino epitelio columnar que tapiza los conductos, que se asocia a una invasión bacteriana con la formación de un absceso periareolar. Esta masa periareolar puede hacerse fluctuante y drenar de manera espontánea en el borde de la areola y eventualmente puede producirse un seno y una fistula crónica.

**Etiología.** Desde hace tiempo que se ha sugerido que la infección bacteriana tiene un rol importante en la etiología de la ectasia ductal/mastitis periductal, pero también existen algunos autores que han demostrado que el cultivo de la secreción ductal es estéril en ectasia ductal/mastitis periductal no complicada. En la infección periareolar, los gérmenes aeróbicos como el estafilococo y los anaeróbicos como el peptoestreptococo son los dominantes e incluso estos pueden estar presentes en la ectasia ductal asintomática y contribuir a la aparición de complicaciones infecciosas.

Se ha sugerido la asociación entre el cigarrillo y la recurrencia de los abscesos mamarios subareolares, cuyo riesgo aumenta proporcionalmente desde una fumadora leve a una severa. La mayor recurrencia de abscesos mamarios también se ha asociado a un déficit de vitamina A, que es esencial para la diferenciación y preservación del epitelio mucoso normal. Estos dos factores favorecen la metaplasia escamosa del epitelio ductal.

**Hallazgos clínicos y patológicos y su tratamiento.** Los síntomas, signos y hallazgos patológicos de la ectasia ductal/mastitis periductal varían en forma considerable con la edad.

**Dolor mamario.** La mastalgia asociada a la ectasia ductal/mastitis periductal es de tipo no cíclica y tiende a afectar a las pacientes más jóvenes que tienen una inflamación periductal más activa. El dolor puede aparecer como un síntoma aislado o preceder a la aparición de una masa inflamatoria periductal. En la etapa inicial, el uso de antiinflamatorios como ketoprofeno 50 mg c/8 horas

o ibuprofeno 400 mg c/8 horas y el empleo de antibióticos específicos para estafilococo y para anaerobios pueden ser muy útiles para controlar la inflamación e infección.

**Masa inflamatoria periareolar.** La masa inflamatoria periareolar corresponde a un 3-4% de las masas mamarias benignas. Son más frecuentes en pacientes jóvenes, después de los 30 años. Se ubican en el borde periareolar y se asocian a eritema y edema local de la piel. La anatomía patológica muestra una intensa mastitis periductal con polymorfonucleares, células plasmáticas, linfocitos y células gigantes, sin signos de dilatación ductal. En las pacientes mayores que se presentan con una masa periareolar, la histología es muy diferente, con una dilatación ductal, fibrosis periductal y menos signos de inflamación periductal.

Cuando existen signos inflamatorios se recomienda utilizar una combinación de antibióticos para cubrir a los estafilococos y anaerobios, por lo que una buena asociación es flucloxacilina y metronidazol. Se debe mantener a la paciente en un seguimiento clínico cercano, para tratar a tiempo la posible aparición de un absceso periareolar.

En pacientes mayores, la palpación de una masa periareolar secundaria a ectasia ductal sin signos inflamatorios, puede ser difícil diferenciar de un carcinoma, por lo que se debe tomar una conducta adecuada para descartarlo.

**Derrame por el pezón.** El derrame por el pezón se presenta entre 15% y 20% de las pacientes con ectasia ductal/mastitis periductal. Esta secreción puede variar en color y consistencia, siendo más frecuente bilateral y por varios orificios de desembocadura en el pezón. En pacientes jóvenes tiende a ser más claro y líquido, mientras en las pacientes mayores puede ser más verdoso oscuro y viscoso, incluso como pasta dental. Si la secreción es importante se recomienda exprimir con suavidad y hacer un aseo semanal durante la ducha. Si la secreción le provoca mucho problema a alguna paciente, podría ser planteable

una operación con extirpación de la zona de grandes conductos, pero se le debe advertir a la paciente de la posibilidad de infección, absceso postoperatorio y fistula crónica.

**Retracción del pezón.** En la fase de inflamación crónica se produce la destrucción y reparación de tejidos con fibrosis periductal que provoca cambios en el contorno del pezón. En la etapa inicial puede haber una leve retracción del pezón, que puede llegar a la inversión del pezón en etapas tardías. Si esta retracción se asocia a una masa retroareolar clínica o radiológica, debe estudiarse por la posibilidad de un carcinoma. Si no hay signos sospechosos de cáncer, solo debe mantenerse en control clínico y mamográfico.

**Absceso mamario no puerperal.** El absceso mamario periareolar puede desarrollarse a partir de una masa inflamatoria periareolar que se hace fluctuante. En una etapa inicial puede ser tratado con antibióticos, con drenaje por punción con aguja gruesa y guiado bajo visión ecográfica. Esta forma de manejo tiene la ventaja de ser un procedimiento ambulatorio, que no requiere anestesia general y con menos secuelas cosméticas como son la formación de cicatrices retráctiles y de fistulas crónicas. Este procedimiento debe reservarse para abscesos pequeños uniloculados y se debe controlar a la paciente antes de 48 horas, para eventualmente repetir la punción aspirativa o realizar un drenaje quirúrgico en caso necesario. El uso de la ecotomografía permite demostrar la existencia y la posible ubicación y cuantificación de la colección purulenta. En un estudio retrospectivo de 53 pacientes no se demostró evidencia ecotomográfica de un absceso, lo que le evitó un tratamiento quirúrgico inútil al 34% de los casos.

Si existe evidencia clínica o ecotomográfica de un gran absceso multiloculado, se debe realizar un drenaje quirúrgico, idealmente bajo anestesia general. Se hace una incisión en la zona más fluctuante, de preferencia periareolar, en una extensión suficiente como para introducir un

dedo para desbridar y eliminar todo el material purulento y necrótico. Se debe realizar aseo con abundante suero y dejar un dren tipo Penrose que se retira en los siguientes días cuando la secreción deja de ser purulenta. En cavidades grandes y anfractuosas puede ser útil la colocación de dos drenes tubulares, para realizar el lavado de la cavidad con suero por un dren y aspiración por el segundo dren. Se puede tomar un cultivo y se debe iniciar un tratamiento antibiótico que cubra a los gérmenes más frecuentes como el estafilococo y anaerobios, y mantenerlos por 7 a 14 días dependiendo de la respuesta clínica y agresividad de la infección. También debe manejarse el dolor e inflamación con antiinflamatorios.

**Fistula mamaria.** El término fistula mamaria fue introducido por Atkins, en 1955, para describir las fistulas del conducto galactóforo. El desarrollo de una fistula mamaria tiene casi siempre el antecedente de ectasia ductal/mastitis periductal, con episodios de abscesos mamarios subareolares a repetición, cuya inflamación crónica produce cambios metaplásicos del epitelio escamoso de revestimiento del trayecto de drenaje espontáneo o quirúrgico hacia la piel, preferentemente en el borde areolar. La edad promedio en que se producen las fistulas mamarias es a los 35 años y en dos tercios de los casos ya existe la evidencia de la retracción del pezón por la fibrosis e inflamación crónica.

El tratamiento para las fistulas mamarias es quirúrgico, pero los resultados no son óptimos, con un promedio de recidiva cercano al 20%. Si existe un proceso infeccioso agudo, es preferible tratarlo y esperar un mes para planificar la resección del trayecto fistuloso.

El procedimiento quirúrgico definitivo consiste en introducir un estilete desde el orificio fistuloso hasta el extremo del conducto enfermo ubicado en el pezón. Meguid recomienda el uso de anestesia general y realizar una incisión radiada desde el pezón hasta el orificio fistuloso, incluyendo todo el trayecto y el tejido inflamado. La reconstrucción la realiza con tres puntos de afrontamiento

subcutáneo con material reabsorbible 4.0 en el vértice del pezón, la base del pezón y el borde areolar. Además, se recomienda dejar un dren tipo Penrose en el extremo periférico de la herida y cobertura antibiótica por 7 a 10 días.

En los casos en que existe recidiva del absceso o la presencia de múltiples trayectos y orificios fistulosos, Donegan y otros autores recomiendan la resección en cono de toda la zona de los grandes conductos, realizando una incisión periareolar, incluyendo un losanje de piel con el orificio fistuloso y en una extensión que abarque la mitad del perímetro de la aréola. Se secciona el tejido adiposo y mamario ductal subareolar bajo la piel, dejando un colgajo cutáneo de aréola y pezón de unos tres milímetros de espesor, cuidando de no alterar la irrigación. Se reseca toda la zona de los grandes conductos, incluyendo el tejido inflamatorio crónico. Se puede colocar un punto en jareta en la base del pezón, por dentro con material reabsorbible para mantenerlo evertido. Se sutura la piel periareolar con puntos separados de afrontamiento y es preferible dejar un dren y cobertura antibiótica. En casos de recidiva después de la resección de grandes conductos, hasta puede ser necesaria la resección del pezón y parte de la aréola, con lo que por lo habitual se resuelve el problema. En casos extremos se ha descrito la necesidad de realizar mastectomía total.

## Mastitis e infecciones mamarias

**Mastitis aguda puerperal.** La incidencia de la mastitis aguda puerperal y los abscesos mamarios asociados a la lactancia han disminuido de modo considerable debido a una mejor higiene, al uso de antibióticos y a una mayor cobertura en los programas de control médico puerperal y neonatal. La mastitis aguda puerperal se desarrolla en 2,5% de las madres que están en lactancia y menos de 7% de estas desarrollan un absceso mamario.

El inicio del cuadro clínico se produce entre una y varias semanas postparto, con síntomas inflamatorios que incluyen eritema, edema, aumento de volumen sensible y síntomas generales como calofríos y fiebre. El principal microorganismo

causante de la mastitis aguda puerperal es el Estafilococo *aureus*, pero el Estafilococo coagulasa negativo, el Estreptococo beta hemolítico, el Estreptococo *fecalis*, la *Escherichia coli* y los difteroides también han sido aislados en pacientes infectadas. Las grietas del pezón pueden ser la puerta de entrada para las bacterias y la cavidad oral colonizada de los lactantes tiende a expandir la infección a la mama contralateral. Cuando la infección evoluciona hacia un absceso, estos tienden a ubicarse en la periferia o en cualquier sector de la mama, a diferencia de los abscesos secundarios a mastitis periductal y ectasia ductal, que son de ubicación subareolar.

El manejo en la etapa inicial consiste en aplicar calor local con compresas tibias y exprimir con suavidad la mama para extraer el contenido lácteo. Se debe tomar cultivos e iniciar de manera precoz el uso de antibióticos activos contra los gérmenes más frecuentes como el Estafilococo *aureus*. No es necesario interrumpir la lactancia si la infección es menor.

Cuando se sospecha un absceso se puede realizar una punción para confirmar la presencia de pus y enviar la muestra a cultivo. La ecotomografía es útil para detectar los abscesos profundos o para cuantificar la extensión del proceso infeccioso. Al igual que en el manejo de los abscesos mamarios no puerperales, en los abscesos menores uniloculados, es posible realizar un drenaje con punción bajo visión ecotomográfica y seguimiento seriado para evitar un drenaje quirúrgico que es preferible realizarlo bajo anestesia general. Cuando es necesario realizar un drenaje quirúrgico, la incisión se realiza sobre la zona más fluctuante, pero de preferencia periareolar o en el surco submamario, en las zonas más declives para facilitar el vaciamiento espontáneo en los días siguientes por efecto de la gravedad. Se introduce un dedo y suavemente se desborda, asegurándose de vaciar todos los posibles bolsillos con colecciones. Se debe lavar con abundante suero fisiológico y se deja un dren tipo Penrose que se retira en los días siguientes cuando cesa la secreción de pus. Si la cavidad es extensa se pueden dejar

uno o dos drenes tubulares para irrigar. Se debe mantener un tratamiento antibiótico por 7 a 10 días y será preferible utilizar alguna droga como la bromocriptina para suprimir la lactancia. La herida se deja abierta para que cicatrice por segunda intención.

**Mastitis granulomatosa.** La mastitis granulomatosa tiene diferente origen e incluye tuberculosis, sarcoidosis, fiebre tifoidea, lepra, hongos, parásitos y cuerpos extraños. También existe la mastitis granulomatosa idiopática o lobulillar, cuyo origen es desconocido. La mastitis granulomatosa es una enfermedad inflamatoria benigna de la mama, poco frecuente y que por lo común afecta a mujeres jóvenes en edad fértil. En general, las pacientes se presentan con la aparición de una masa mamaria de crecimiento progresivo, sin una historia clara de infección o trauma. El tamaño de la lesión es variable, por lo general unilateral, firme, irregular, levemente sensible. A veces puede asociarse una reacción inflamatoria local, con formación de senos y trayectos fistulosos. La retracción del pezón es frecuente, como también el aumento de volumen de los linfonodos axilares, por lo que puede confundirse con un carcinoma.

La etiología y la etiopatogenia de la mastitis granulomatosa idiopática es desconocida. Existe alguna asociación con el embarazo reciente e hiperprolactinemia. No se ha identificado algún agente infeccioso en los cultivos ni en la histopatología. Se ha sugerido la posibilidad de una etiología inmunológica por el hallazgo de una intensa infiltración por mononucleares del epitelio ductal, asociado con cuerpos apoptóticos, lo que sugiere un rol destructivo del epitelio ductal, mediado celularmente.

El diagnóstico diferencial de la mastitis granulomatosa idiopática se hace por exclusión de etiologías infecciosas, por lo que es importante tomar cultivos especiales para micobacterias y hongos. Se debe destacar que la mastitis granulomatosa puede ser la manifestación de una enfermedad sistémica, incluyendo la sarcoidosis,

la granulomatosis de Wegener, la arteritis de células grandes y la poliarteritis nodosa.

El manejo de la mastitis granulomatosa es controvertido. Se ha descrito el uso de corticoesteroides con resultados variables, por lo que se requiere de mayor investigación. Los abscesos mamarios pueden tratarse con aspiración con jeringa o con un drenaje por una pequeña incisión. En casos refractarios, se han realizado resecciones amplias de algunas lesiones mamarias, pero la recurrencia e infección postoperatoria es frecuente.

**Mastitis granulomatosa tuberculosa.** La infección de la glándula mamaria por la micobacteria tuberculosa es rara comparada con el compromiso de otros órganos. La mama puede ser el sitio primario de infección, pero la vía de infección más común es a través de una diseminación linfática desde linfonodos axilares, mediastínicos y cervicales, o directamente desde estructuras subyacentes como las costillas.

La mastitis tuberculosa ocurre más habitualmente en mujeres jóvenes, multíparas en lactancia. El alcoholismo y la infección por virus del sida ponen a las pacientes en un alto riesgo. La forma de presentación clínica más frecuente es el tipo nodular que se caracteriza por una masa única, de crecimiento lento, que finalmente se ulcera o forma un trayecto fistuloso. También existe una forma difusa con múltiples nódulos interconectados por trayectos fistulosos. Puede haber adenopatías axilares y secreción por el pezón. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica del tejido afectado y el tratamiento farmacológico antituberculoso.

**Sarcoidosis mamaria.** La sarcoidosis es una enfermedad idiopática, multisistémica que clásicamente compromete linfonodos, pulmones, bazo, hígado, ojos, médula ósea, parótida y que rara vez puede comprometer la mama.

Las lesiones se presentan como nódulos únicos o múltiples, con granulomas epiteloideos con células gigantes multinucleadas. El diagnóstico requiere de la exclusión de las causas infecciosas

de la mastitis granulomatosa o de la evidencia clínica de sarcoidosis.

#### **Mastitis granulomatosa por cuerpo extraño.**

Los cuerpos extraños en la mama pueden producir granulomas crónicos. La inyección de cera de parafina o de biopolímeros, o la salida de gel de silicona desde una prótesis mamaria, pueden provocar una reacción al cuerpo extraño con formación de masas duras con fistulas crónicas.

**Infecciones micóticas de la mama.** Las infecciones micóticas del parénquima mamario son raras. Se ha considerado que el pezón es la puerta de entrada, ya que la mayoría de las lesiones se localizan en la región de la aréola, con formación de senos y fistulas. El diagnóstico se realiza con el examen histológico de tejidos y fluidos infectados.

La infección micótica superficial de la piel de la mama es bastante frecuente. El intertrigo por cándida en el surco submamario es la forma más común de presentación de la candidiasis. Clínicamente se observa un área de eritema asociado a pápulas y pústulas satélites con prurito y maceración de la piel. Los factores predisponentes son la obesidad, la diabetes y las mamas péndulas e hipertróficas. El tratamiento se realiza con crema antifúngica local y en ocasiones se debe asociar un corticoesteroide tópico.

#### **Linfedema mamario post-radiación**

La mayoría de las pacientes con cáncer de mama pueden tener un tratamiento conservador, que incluye mastectomía parcial y radioterapia, con resultados similares a la mastectomía total. El tratamiento conservador tiene un excelente control local mayor de 90-95%, pero algunas pacientes pueden presentar edema mamario postcirugía y radioterapia, que les provoca bastante molestia y disminuye la satisfacción del resultado estético. Los factores de riesgo asociados al linfedema mamario después del tratamiento conservador incluyen el tamaño mamario, la obesidad, la extensión de la disección axilar, la ubicación de la cicatriz, presencia de seroma, el

intervalo corto entre la cirugía y la radioterapia, la necesidad de irradiación axilar y la presencia de infección postoperatoria. El edema tiene un *peak* a los 4 meses luego de la radiación, con regresión en la mayoría de los casos después de 12 meses, cuando mejora el drenaje linfático mamario. El edema mamario se presenta la mayoría de las veces con eritema, calor local, pesadez y a veces piel de naranja que lo hace confundir con mastitis. Si existe duda de la presencia de infección, es preferible realizar una ecotomografía mamaria y un tratamiento antibiótico. En los casos en que existe duda de recidiva o persistencia de carcinoma inflamatorio, debe realizarse biopsia de piel. El linfedema mamario puede tratarse con drenaje linfático descompresivo. El uso de un sostén adecuado puede mejorar los síntomas, evitando los que tienen tirantes que obstruyan el flujo linfático.

#### **Secreción por el pezón**

Hasta el 80% de las mujeres en edad reproductiva pueden presentar algún episodio de secreción por el pezón. La mayoría de las descargas por el pezón son de causas benignas, pero hasta 15% pueden asociarse a malignidad.

La evaluación debe partir por una buena anamnesis, preguntando a la paciente si la descarga es unilateral o bilateral, por uno o más de un orificio, hemática o no hemática, espontánea o provocada. La descarga espontánea por lo habitual mancha la ropa. La historia debe incluir la edad de la paciente, historia reproductiva, embarazos recientes, historia familiar y personal de cáncer de mama y la presencia de síntomas y signos concomitantes como dolor y masa palpable.

El examen físico debe incluir ambas mamas y axilas en busca de masas palpables. Al final del examen se debe intentar reproducir la descarga para observar las características de la secreción y si se origina de uno o múltiples orificios.

**Descarga fisiológica.** Hasta 70% de las mujeres pueden tener descarga fisiológica por el pezón. Habitualmente se caracteriza por ser de pequeña

cuantía, de color blanco, amarillo, café, verde o azulado. Por lo general es provocada por la expresión manual del pezón y no en forma espontánea. La estimulación repetitiva puede aumentar la descarga, por lo que es preferible no estimularla y la mayoría de las veces se resuelve sola.

**Galactorrea no puerperal.** Es causada por una elevación anormal en los niveles de prolactina, que puede ser secundaria a medicamentos como anticonceptivos orales, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina, metildopa y morfina. También puede ser provocada por tumores de la hipófisis, hipotiroidismo, falla renal o estimulación mamaria crónica. Si la secreción es bilateral y los niveles de prolactina están altos, se sugiere una evaluación endocrinológica.

**Descarga patológica.** Se caracteriza por ser espontánea y persistente, con secreción hemática, serohemática o serosa. Por lo común es unilateral y con salida por un solo orificio ductal terminal. Toda descarga patológica por el pezón debe estudiarse con imágenes de mamografía y ecotomografía mamaria, para determinar si existe alguna masa o nódulos intraductales en la zona de los grandes conductos u otra anomalidad asociada a la descarga. Si no hay hallazgos en las imágenes de mamografía y ecotomografía mamaria, se puede intentar hacer una galactografía, para lo cual debe canularse el conducto secretor e injectar un medio de contraste en busca de algún defecto de llenamiento. El uso de la resonancia mamaria ha sido controversial para la evaluación de la descarga patológica por el pezón, pero puede ser de utilidad cuando las imágenes mencionadas de manera previa, no han encontrado alguna lesión sospechosa de ser la causante. La citología de la secreción tiene baja sensibilidad (16,7%) y baja especificidad (66,1%) y la mayoría no recomienda su uso en forma rutinaria. Cuando no existe ningún examen que sugiera alguna causa de la descarga patológica, es preferible realizar una cirugía, intentando inyectar tinta como azul de metileno por el

conducto secretante, de modo que la muestra incluya el ducto patológico teñido. Si no es posible inyectar el conducto, es recomendable realizar una resección central de la zona de los grandes conductos. Las lesiones que con mayor frecuencia provocan una descarga patológica son las lesiones papilares que fueron descritas con anterioridad en este capítulo y que hasta en 20% pueden ser malignas. El carcinoma *in situ* e invasor también puede presentarse como descarga patológica del pezón y es por esto que debe insistirse en su estudio y manejo.

## ANOMALÍAS DEL DESARROLLO MAMARIO

### Mamas supernumerarias

Las mamas supernumerarias o ectópicas son la anomalía del desarrollo más frecuente, que puede estar presente en 2% de la población. Se ubican de preferencia en la línea mamaria que va desde la axila hasta la vulva, siendo más común en la región axilar. La mayoría de las veces es posible observar un aumento de volumen que contiene tejido glandular mamario que hace protruir la piel, pudiéndose acompañar de piel areolar y pezón supernumerario (politelia). Este tejido mamario accesorio responde a los cambios fisiológicos al igual que la mama normal, por lo que se desarrolla desde la pubertad y de manera particular durante el embarazo, pudiendo producir en algunos casos secreción láctea por el pezón supernumerario. En los casos de mamas axilares, y dependiendo del tamaño, estas pueden provocar dolor axilar y molestias estéticas, por lo que puede ser preferible realizar la resección quirúrgica con la extirpación de la piel redundante y el tejido mamario accesorio. Es útil realizar una mamografía de proyección axilar, para cuantificar el tejido a resecar.

### Hipoplasia mamaria

La hipoplasia mamaria puede ser unilateral o bilateral, parcial o total. Puede ser parte de una malformación que incluye el músculo pectoral

como en el síndrome de Poland. La ausencia completa de ambas mamas y pezones es rara, y se denomina amastia. La asimetría mamaria se puede hacer evidente durante la pubertad y no es raro que una mama se desarrolle antes que la otra y que al completar el desarrollo persista una mama de un tamaño inferior a la contralateral. Si la asimetría es mayor de 20% y la paciente se siente incómoda, puede beneficiarse de una reparación plástica, después de completar el desarrollo mamario.

## Hipertrofia mamaria

La hipertrofia mamaria juvenil es un crecimiento exagerado y patológico de ambas mamas, que puede llegar a provocar dolor dorsal. En estos casos puede estar indicada la mamoplastía reductiva.

## Lecturas recomendadas

- Amin AL, Purdy AC, Mattingly JD, Kong AL. Benign breast disease. *Surg Clin N Am.* 2013; 93: 299-308.
- BeLieu RM. Mastodynia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1994; 21: 461-477.
- Bland KI. Inflammatory, infectious and metabolic disorders of the breast. En Bland KI, Copeland III EM. *The breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases.* 2nd ed. Filadelfia: WB Saunders Company; 1998.
- Dixon MD. Periductal mastitis/duct ectasia. *World J Surg.* 1989; 13: 715-720.
- Dixon MJ, Bundred NJ. Management of disorders of the ductal system and infections. En Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the breast.* 2nd ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
- Donegan WL. Common benign conditions of the breast. En Donegan WL, Spratt JS. *Cancer of the breast.* 4th ed. Filadelfia: WB Saunders Company; 1995.
- Ellis IO, Elston CW y Goulding H. Inflammatory conditions. En Elston CW, Ellis IO. *The breast.* Londres: Churchill Livingstone; 1998.
- Fentiman IS. Management of breast pain. En Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the breast.* 2nd ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
- Guray M, Sahin AA. Benign Breast Diseases: Classification, Diagnosis, and Management. *The Oncologist.* 2006; 11: 435-449.
- Hartmann LC, Degrin AC, Santen RJ, Dupont WD, Karthik Ghosh K. Atypical hyperplasia of the breast – risk assessment and management options. *N Engl J Med.* 2015; 372 (1): 78-89.
- Klimberg VS. Etiology and management of breast pain. En Bland KI and Copeland III EM. *The breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases.* 2nd ed. Filadelfia: WB Saunders Company; 1998.
- Maddox PR, Harrison BJ, Horobin JM. A randomized controlled trial of medroxiprogesterone acetate in mastalgia. *Ann R Coll Surg Engl.* 1990; 72: 71-77.
- Maddox PR, Mansel RE. Management of breast pain and nodularity. *World J Surg.* 1989; 13: 699-705.
- Meguid MM, Oler A, Numann PJ, Kahn S. Pathogenesis-based treatment of recurring subareolar breast abscesses. *Surgery.* 1995; 118: 775-782.
- Meguid MM, Oler A, Numann PJ. Subareolar breast abscesses: the penultimate stage of the mammary duct-associated inflammatory disease sequence. En Bland KI, Copeland III EM. *The breast: comprehensive management of benign and malignant diseases.* 2nd ed. Filadelfia: WB Saunders Company; 1998.
- Moraga F, Camus M. Nódulo mamario. En Crovari F y Manzor M. *Manual de patología quirúrgica.* Santiago: Ediciones Universidad Católica de Chile, Salesianos Impresores; 2014.
- Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015; doi:10.1038/nrclinonc.2015.8
- O'Hara RJ, Dexter SPL, Fox JN. Conservative management of infective mastitis and breast abscesses after ultrasonographic assessment. *Br J Surg.* 1996; 83: 1413-1414.
- Onstad M, Stuckey A. Benign breast disorders. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2013; 40: 459-473.
- Pouchot J, Foucher E, Lino M, Barge J, Vinceneux P, France C. Granulomatous mastitis: an uncommon cause of breast abscess. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 611-612.
- Pulgari D, Jans J, Petric M, Oddó D, Navarro ME et al. Breast papillary lesions: an analysis of 70 cases. *Ecancer medicalscience.* 2014, 8: 461-471.

- Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, Prasad K, Dhar A, Chabra A. Evidence-based management of mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. *Breast.* 2007; 16 (5): 503-512.
- Stantanen R, Mansel R. Benign breast disorders. *N Engl J Med.* 2005; 353 (3): 175-285.
- Tapia G, Carrasco G, Camus M, Oddó D. Carcinoma in situ dentro de un fibroadenoma de mama. Tres casos clínicos. *Rev Chil Cir.* 2008; 60: 437-441.
- Webb AJ. Mammary duct ectasia-periductal mastitis complex. *Br J Surg.* 1995; 82: 1300-1302.

## Capítulo 68

# PATOLOGÍA MALIGNA DE LA MAMA

MAURICIO CAMUS A.

## DEFINICIÓN

El cáncer de mama corresponde al crecimiento desenfrenado de células malignas en el tejido mamario. Afecta mayoritariamente a mujeres, pero también puede ocurrir en hombres (razón de 1:200).

Existen dos tipos principales de cáncer de mama: el carcinoma ductal (85-90%), que representa la mayoría de los cánceres de mama y comienza en los conductos que llevan la secreción láctea desde la glándula hasta el pezón; y el carcinoma lobulillar, que se origina en las glándulas productoras de leche.

## EPIDEMIOLOGÍA

En los últimos 25 años, la incidencia del cáncer de mama ha aumentado a nivel mundial, principalmente en los países occidentales. Las razones de esta tendencia son el cambio en los patrones reproductivos, mejores métodos de screening, cambios en la dieta y la disminución en la actividad física. El cáncer de mama invasor es el cáncer más frecuente del mundo, con una incidencia en aumento y una estimación de 1,4 millones de casos nuevos anuales y con una mortalidad de un tercio de estos casos a diferencia de los países desarrollados como Estados Unidos donde la mortalidad es de un sexto.

El año 2010 el cáncer de mama se convirtió en la principal causa de fallecimiento por cáncer entre las mujeres chilenas, con una tasa observada

cercana a 15 muertes por cada 100.000 mujeres, superando al cáncer de vesícula y vía biliar, que históricamente había ocupado el primer lugar.

Según estudios realizados en Estados Unidos, a 1 de cada 8 mujeres se le diagnosticará cáncer de mama en alguna etapa de su vida. Mientras que los datos de nuestro país estiman que 1 de cada 14 mujeres desarrollará esta enfermedad.

## FISIOPATOLOGÍA

En la actualidad se sabe que los cánceres invasivos de mama surgen a partir de una serie de alteraciones moleculares a nivel celular, que ocasionan la extensión y propagación de células epiteliales de mama inmortales y con capacidad de crecimiento descontrolado.

Perfiles genómicos han demostrado la presencia de por lo menos cuatro subtipos de tumores de mama con un comportamiento clínico distinto: luminal A, luminal B, HER2-positivo y basal (Tabla 68-1).

La evidencia ha mostrado que los cuatro subtipos principales de tumores de mama son causados por diferentes subconjuntos de aberraciones genéticas y epigenéticas. Esta visión del cáncer de mama (como un conjunto limitado de enfermedades separables de distintos orígenes moleculares y celulares) ha alterado el pensamiento acerca de su etiología, los factores de riesgos específicos, la prevención y las estrategias de tratamiento.

**Tabla 68-1.** Características de los diferentes subtipos moleculares de cáncer de mama

Subtipo	Perfil molecular	Características clínicas
Luminal A	R. Estrógeno (+) R. Progesterona (+) >20% HER 2 (-) Ki67 bajo < 14%	Subtipo más común (40%). Poco agresivo. Grado histológico bajo. Buen pronóstico. Hormono-sensible. Mayor asociación a edad avanzada.
Luminal B	Luminal B (Her 2 negativo) R. Estrógeno (+) HER 2 negativo Por lo menos una de las siguientes condiciones: R. Progesterona (-) o (+) < 20% Ki67 alto > 14%	Corresponde a un 20% de los cánceres de mama. Características parecidas al Luminal A, pero con menor índice de respuesta a hormonoterapia. Peor pronóstico que el luminal A
	Luminal B (Her 2 positivo) R. Estrógeno (+) HER 2 positivo Cualquier valor de: R. Progesterona y Ki67	
HER 2 (+)	R. Estrógeno (-) R. Progesterona (-) HER 2 (+)	Poco común (10-15%) Alta agresividad Grado histológico alto Hormono-resistente Mayor riesgo a edades tempranas (< 40 años) que los subtipos luminales
Basal	R. Estrógeno (-) R. Progesterona (-) HER 2 (-)	Corresponde a un 15-20% de los cánceres de mama. Subtipo agresivo. Alto grado histológico y alto índice mitótico. Más frecuente en edades tempranas (< 40 años) y en pacientes con gen BRCA 1 (+)

R: receptores.

## ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Los estudios epidemiológicos han identificado muchos factores de riesgo que aumentan las probabilidades de que una mujer desarrolle cáncer de mama (Tabla 68-2). El denominador común de estos factores de riesgo es su efecto sobre el nivel y la duración de la exposición a los estrógenos endógenos.

## Envejecimiento

La edad es el factor de riesgo más importante para el cáncer de mama, siendo raro el cáncer de mama en mujeres menores de 25 años. La incidencia aumenta con la edad, con una meseta en las mujeres de 50-55 años.

**Tabla 68-2.** Factores de riesgo de desarrollar cáncer de mama y su riesgo relativo

Riesgo bajo (RR = 1,1-2)	Riesgo medio (RR = 2,104)	Riesgo alto (RR > 4)
<b>Factores hormonales:</b>		
Menarquía precoz (< 12 años)	Un familiar de primer grado con antecedente de cáncer de mama	Género femenino
Menopausia tardía (> 50 años)	Biopsia con hiperplasia atípica	Edad alta (> 65 vs < 65 años)
Nuliparidad o primer hijo > 30 años	Radioterapia a la pared del tórax antes de los 30 años	Mutaciones BRCA 1 o 2, y otras mutaciones
No lactancia	Densidad ósea alta en la menopausia	Dos o más familiares de primer grado con antecedente de cáncer de mama
Uso de anticonceptivos orales o TRH reciente		Historia personal de cáncer de mama
Obesidad en postmenopausia		Mama densa en la mamografía (menopausia)
Antecedentes de cáncer de ovario o endometrio		
<b>Factores no hormonales</b>		
Ingesta crónica de alcohol		
Origen judío		
Nivel socioeconómico alto		

RR: riesgo relativo.

## Historia familiar

El factor de riesgo más ampliamente reconocido para esta enfermedad es tener un historial de familiares de primer grado con cáncer de mama: madre, hermana, hija.

El riesgo a lo largo de la vida es hasta cuatro veces mayor si la madre y la hermana han sido afectadas, y cinco veces mayor cuando existen dos o más familiares de primer grado con cáncer de mama. El riesgo también aumenta entre las mujeres con un solo familiar de primer grado afectado, sobre todo si la enfermedad se produjo a una edad temprana (menor a 50 años).

Por otra parte, tener un familiar de primer grado con historia de cáncer de ovario o de endometrio también se ha asociado con una duplicación del riesgo de cáncer de mama, en especial si la enfermedad se produjo a una edad temprana (menor a 50 años).

## Factores genéticos

Aunque entre el 20% y 30% de las mujeres con cáncer de mama tienen a lo menos un familiar con antecedentes de cáncer de mama, solo el 5-10% de ellas tienen una predisposición hereditaria identificable. Las mutaciones BRCA1 y

BRCA2 son responsables del 3-8% de todos los casos de cáncer de mama y del 15-20% de los casos familiares.

Las mutaciones genéticas BRCA1 y BRCA2, en los cromosomas 17 y 13 respectivamente, representan la mayoría de los cánceres de mama autosómicos dominantes hereditarios. Se cree que ambos son genes supresores de tumores cuyos productos están involucrados con el mantenimiento de la integridad del ADN y la regulación transcripcional.

Las mujeres que heredan una mutación en el gen BRCA1 o BRCA2 tienen un riesgo estimado de 40-85% de desarrollar cáncer de mama.

### Condiciones neoplásicas y benignas

Ciertas neoplasias incrementan el riesgo de sufrir cáncer de mama invasor, entre ellas se cuentan: carcinoma lobulillar y ductal *in situ*, cáncer de mama anterior, cáncer de ovario, cáncer de endometrio.

Algunas patologías benignas de la mama también implican un mayor riesgo de cáncer de mama, como son el hallazgo de hiperplasia atípica, fibroadenoma complejo, cicatriz radiada, papilomatosis mamaria, adenosis esclerosante, adenosis microglandular.

### Uso de anticonceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal

La evidencia general sugiere un incremento modesto del riesgo entre las usuarias actuales de anticonceptivos orales. El riesgo aumenta 1,24 veces con 10 años de uso, normalizándose 10 años después de la interrupción. Las píldoras que solo contienen progesterona no se asocian con un mayor riesgo.

Los datos epidemiológicos apoyan un mayor riesgo de incidencia de cáncer de mama y de mortalidad por este, con el uso de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) postmenopáusica. El riesgo aumenta 1,35 veces a los cinco o más años de su empleo, normalizándose 5 años después de su interrupción.

### Historia menstrual y obstétrica

Los factores que aumentan el número de ciclos menstruales también incrementan el riesgo de cáncer de mama, probablemente debido a una mayor exposición a estrógenos endógenos. Estos factores son: nuliparidad, primer embarazo pasado los 30 años, menarquia antes de los 12 años (duplica el riesgo) y menopausia pasada los 50 años. Por el contrario, una menarquia tardía, la anovulación y la menopausia precoz (espontánea o inducida) son factores protectores, debido a su efecto sobre la reducción de los niveles de estrógenos endógenos o al acortamiento de la exposición estrogénica.

### Otros factores exógenos

Otros factores exógenos que incrementan el riesgo de cáncer de mama son los siguientes: consumo de alcohol, probablemente debido al aumento de los niveles de estrógenos y la irradiación de la pared torácica, en especial en la primera década de la vida (tratamiento de algunas etapas de linfomas). Además, la incidencia de cáncer de mama es mayor en mujeres de las clases socioeconómicas más altas. Sin embargo, las tasas de supervivencia del cáncer de mama son más bajas en las mujeres de clases socioeconómicas más bajas, por un diagnóstico más tardío y un menor acceso a terapias específicas.

### CUADRO CLÍNICO

Muchos carcinomas de mama tempranos son asintomáticos, en particular si fueron descubiertos mediante una mamografía de screening. Los tumores más grandes pueden presentarse como una masa indolora. Pero hay que tener presente que el dolor no es un síntoma frecuente del cáncer de mama, y solo el 5% de las pacientes con un tumor maligno presenta dolor de mamas.

Con frecuencia el objetivo de la historia no es realizar el diagnóstico, sino evaluar la presencia de los factores de riesgo antes mencionados.

Si la paciente no ha notado una masa palpable, los siguientes signos y síntomas pueden indicar la presencia de cáncer de mama: cambio en el tamaño o forma de la mama, cambios en la piel de la mama (retracción, edema, eritema, engrosamiento, ulceración, etcétera), inversión reciente del pezón u otras anomalías en el pezón (retracción, ulceración, sangrado) y masa palpable axilar.

Para detectar algunos cambios sutiles en el contorno mamario, el examen físico debe incluir una evaluación de las mamas con la paciente de pie o sentada, y se le solicita que eleve los brazos. Los siguientes hallazgos deberían llamar la atención: abultamiento o cambios en el contorno, adherencias de la piel hacia el plano profundo o retracción cutánea, inversión del pezón, dilatación venosa superficial, edema o piel de naranja, ulceración de la piel o del pezón, como puede verse en la enfermedad de Paget mamaria (eccema crónico en la piel del pezón que puede extenderse a la aréola, por compromiso de células tumorales de los grandes conductos que invaden el pezón).

Usualmente es difícil determinar en términos clínicos la naturaleza de las masas palpables, pero debieran preocupar aquellas que sean duras, irregulares, asimétricas con respecto a la otra mama, o que se encuentren adheridas a la piel o al músculo.

Un examen completo incluye la evaluación de las fosas supraclaviculares y las axilas, el examen del tórax y los sitios de dolor óseo, y un examen abdominal y neurológico. Aunque el compromiso metastásico al momento del diagnóstico es raro ( $< 5\%$ ), el clínico debe estar alerta a los síntomas de la diseminación metastásica, tales como las siguientes: dificultad para respirar, dolor en los huesos, síntomas de la hipercalcemia, distensión abdominal, ictericia, signos neurológicos focales y alteraciones cognitivas.

## ESTUDIO DIAGNÓSTICO

Las masas mamarias se pueden clasificar en benignas o malignas. Las causas comunes de masa mamaria benigna incluyen la enfermedad fibroquística, fibroadenomas, papiloma intraductal y abscesos (ver capítulo de patología mamaria benigna). Si bien, la principal preocupación de muchas mujeres que se presentan con una masa en la mama es la probabilidad de cáncer, la mayoría de las masas mamarias son benignas.

La detección temprana continúa siendo la principal herramienta disponible para prevenir el desarrollo de un cáncer de mama que pueda amenazar la vida. Se ha demostrado que los tumores diagnosticados en etapas tempranas, cuando aún son de pequeño tamaño, son más factibles de tratar con éxito y por lo tanto tienen un pronóstico más favorable.

### Mamografía

Los ensayos clínicos han demostrado que la mamografía de screening con examen físico mamario o sin este, han disminuido la mortalidad por cáncer de mama y mejoran las opciones terapéuticas. La mamografía puede detectar muchos cánceres en etapa asintomática, pero la sensibilidad es menor en pacientes jóvenes menores de 40 años o en pacientes con mamas densas. Sin embargo, la mamografía puede provocar un sobre diagnóstico de cáncer de mama, lo que significa que puede detectar cánceres que nunca serían capaces de causar daño o que nunca se habrían detectado si no se realizara screening. De todas las pacientes a las que se les realiza screening, 10% tiene una mamografía que se informa como anormal y de estas solo 5% tiene realmente un cáncer de mama.

Las recomendaciones para realizar screening mamario, publicadas por la US Preventive Services Task Force (USPSTF) en 2009, son las siguientes:

- Para las mujeres entre los 20 y los 40 años, la realización mensual de autoexamen mamario y de un examen clínico mamario cada 3 años.

- Para las mujeres entre 40 y 49 años, la decisión de iniciar la mamografía periódica debe ser individualizada evaluando los riesgos y beneficios específicos de la paciente.
- Entre los 50 y 74 años, realizar mamografías de screening cada 2 años.
- Sobre los 75 años, la evidencia no ha podido demostrar que los beneficios de la mamografía superen a los riesgos de esta, por lo que recomienda suspender el screening bianual.

La Sociedad Estadounidense de Cáncer (ACS, por sus siglas en inglés), en cambio, recomienda la realización de mamografías todos los años, a partir de los 40 años, y mantenerlo mientras la paciente se encuentre en buenas condiciones de salud.

### Ecotomografía mamaria

La ecotomografía se utiliza principalmente para diferenciar si se trata de una lesión sólida o quística. Es útil para el diagnóstico frente a la presencia de una masa palpable, o cuando una

mamografía anterior ha demostrado una lesión focal. Tiene como ventaja una mejor visualización de posibles lesiones en mamas densas (como las de las pacientes jóvenes), que puedan no visualizarse a la mamografía.

Otras indicaciones de ecotomografía mamaria son las siguientes: dolor mamario, secreción a través del pezón (permite visualizar dilatación de conductos y papilomas intraductales), seguimiento de lesiones ecográficas (BI-RADS 3) no biopsiadadas, determinación del tamaño de la lesión en pacientes con nódulos sospechosos o malignos, en especial en mamas densas, evaluación de los linfonodos regionales en pacientes con lesiones sospechosas o malignas, evaluación de colecciones o abscesos mamarios asociados a mastitis. También es muy útil como guía en procedimientos intervencionistas.

La clasificación Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) sirve para estandarizar los hallazgos de mamografía o ecotomografía mamaria y entrega recomendaciones a seguir para cada categoría (Tabla 68-3).

**Tabla 68-3.** Clasificación de BI-RADS mamográfica y recomendaciones para cada categoría

Categoría BI-RADS	Interpretación	Recomendación
0	Estudio incompleto, necesita estudios adicionales	Estudios adicionales con mamografía, proyecciones localizadas o magnificadas y/o ecotomografía
1	Normal, examen negativo	Control según indicación
2	Hallazgos benignos	Control según indicación
3	Hallazgo probablemente benigno. Probabilidad de cáncer < 2%	Seguimiento y control en 6 meses.
4	Hallazgo sospechoso de malignidad. Probabilidad de cáncer entre 2 y 90% (promedio 20-40%)	Se sugiere estudio histológico (biopsia)
5	Hallazgo altamente sugerente de malignidad. Probabilidad de cáncer > 90%	Realizar estudio histológico (biopsia)
6	Cáncer de mama confirmado con histología	Control con especialista.

El diagnóstico de cáncer de mama se confirma con el informe histológico positivo. El método de elección aceptado y utilizado universalmente para la confirmación diagnóstica histológica es la biopsia percutánea mamaria, de preferencia con aguja core para lesiones visibles a la ecotomografía y biopsia estereotáxica para lesiones visibles exclusivamente a la mamografía como pueden ser las microcalcificaciones.

## ESTADIFICACIÓN

El cáncer de mama se estadifica utilizando el sistema de clasificación TNM. Este sistema de estadificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) proporciona una estrategia para agrupar a las pacientes según el pronóstico.

**Tumor primario (T).** El estadio clínico del tumor se evalúa por examen clínico o de imagen. La mayoría de los cánceres de mama se sospechan por hallazgos anormales en la mamografía, pero en ciertas ocasiones se puede requerir de una ecografía mamaria o imágenes por resonancia magnética para evaluar con precisión el tamaño del tumor. En la Tabla 68-4 se presenta en forma resumida la clasificación según tamaño del tumor primario (T).

**Linfonodos (N).** El estado de los linfonodos regionales es uno de los principales factores pronósticos en el cáncer de mama en estado precoz. El examen físico no es un método sensible ni confiable para determinar el estado de los linfonodos axilares, ya que los linfonodos metastásicos a menudo no son palpables y además los linfonodos inflamatorios o reactivos pueden confundirse con metástasis. En la Tabla 68-5 se resume la clasificación según el compromiso patológico de los linfonodos regionales (pN).

**Metástasis (M).** El estudio por lo usual se realiza con un cintígrama óseo, radiografía de tórax y una tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis. También puede reemplazarse

**Tabla 68-4.** Clasificación resumida del tamaño tumoral (T) en cáncer de mama

TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No existe prueba de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	El tumor mide $\leq$ 2 cm en su diámetro mayor
T2	El tumor mide $> 2$ cm, pero $\leq 5$ cm en su mayor dimensión
T3	El tumor mide $> 5$ cm en su diámetro mayor
T4	El tumor es de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o a la piel

**Tabla 68-5.** Clasificación resumida según el compromiso patológico de los linfonodos (N) en cáncer de mama

pNX	No se puede evaluar el linfonodo regional (por ejemplo se extirpó previamente).
pN0	No se identificó metástasis en linfonodos regionales por medios histológicos.
pN0 (i+)	Células tumorales aisladas o submicrometástasis ( $\leq 0.2$ mm o $< 200$ células)
pN1mi	Micrometástasis ( $> 0.2$ mm o $> 200$ células, pero ninguna $> 2,0$ mm).
pN1	Metástasis en 1-3 linfonodos axilares
pN2	Metástasis en 4-9 linfonodos axilares.
pN3	Metástasis en $\geq 10$ linfonodos axilares.

la radiografía de tórax por una tomografía de tórax, abdomen y pelvis. La Tabla 68-6 resume la clasificación según presencia de metástasis a distancia (M).

**Tabla 68-6.** Clasificación resumida según el compromiso a distancia o metastásico (M) en cáncer de mama

Mx	El compromiso metastásico no ha sido evaluado
M0	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia.
M1	Hay metástasis a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos o se comprueba por medios histológicos que tiene > 0,2 mm

De acuerdo al TNM, las pacientes son clasificadas en diferentes estadios. Los tumores en estadio I y II se consideran tempranos y es posible ofrecer a las pacientes un tratamiento curativo. La etapa III se considera localmente avanzado, pero aún con posibilidades de curación. En cambio, aquellos en estadio IV se encuentran diseminados y en general son incurables (Tabla 68-7).

## TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA EN ETAPA IN SITU

### Tratamiento del carcinoma ductal *in situ*

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) es una afección no invasiva y puede evolucionar hasta convertirse en cáncer invasivo, pero los cálculos de probabilidad de que esto ocurra varían ampliamente. La frecuencia de su diagnóstico ha aumentado de modo considerable desde el uso de la mamografía de screening, llegando en algunas series a representar hasta 20% de los cánceres de mama. En Chile, entre el 2006 y 2009, el carcinoma ductal *in situ* representó el 8% de todos los cánceres.

**Tabla 68-7.** Clasificación en estadios de acuerdo a la combinación de categorías de TNM del cáncer de mama.

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

El objetivo de su tratamiento es evitar la falla local, ya que cuando esta se presenta puede detectarse en etapa *in situ* o invasora. El carcinoma ductal *in situ* tiene una alta tasa de curación cercana al 99%. Cuando la recidiva es invasora, puede comprometer la sobrevida. La adición de radioterapia en los tratamientos conservadores baja la recidiva local de 20% a 10% y también reduce la tasa de recidivas invasoras.

Actualmente, el tratamiento estándar del carcinoma ductal *in situ* es la mastectomía parcial asociada a radioterapia, siempre y cuando se pueda resear la lesión completa con márgenes quirúrgicos microscópicamente negativos, y no se produzca una deformación cosmética inaceptable. En casos muy seleccionados, por ejemplo en mujeres muy mayores o con tumores pequeños, de bajo grado, con márgenes amplios, se puede optar por una mastectomía parcial sin radioterapia asociada.

Cuando no es posible realizar un tratamiento conservador por tratarse de un carcinoma ductal *in situ* extenso, la opción terapéutica es realizar una mastectomía total, que no requiere de tratamiento con radioterapia. En estos casos es ideal realizar una reconstrucción mamaria inmediata.

En estas pacientes no se recomienda la disección de los linfonodos axilares ni del linfonodo centinela, excepto cuando se trata de un carcinoma ductal *in situ* extenso mayor de 4 cm o cuando se trata con mastectomía total. En estos casos está indicada la biopsia del linfonodo centinela por la posibilidad de que el carcinoma ductal *in situ* se asocie a microinvasión (componente invasor de hasta 1 mm).

El tamoxifeno es la mejor terapia hormonal aprobada en la actualidad para tratamiento adyuvante en los pacientes con cirugía conservadora y radioterapia para el carcinoma ductal *in situ*, como lo demuestra el estudio NSABP B-24 (Fischer, 1999). Las mujeres del grupo al que se administró tamoxifeno tuvieron menos episodios de cáncer de mama a los 5 años que aquellas que recibieron el placebo (8,2 vs. 13,4%, P = 0,009). Con el tamoxifeno, el cáncer ipsilateral infiltrante de mama se redujo de 4,2 a 2,1% a los 5 años (P = 0,03). El tamoxifeno igual redujo la incidencia anual de neoplasias contralaterales de mama (invasivas y no invasivas) de 0,8 a 0,4% al año (P = 0,01).

### **Tratamiento del carcinoma lobulillar *in situ***

El carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS) no se considera necesariamente un cáncer, sino más

bien una lesión de alto riesgo de desarrollo de cáncer en el futuro, con un riesgo aproximado de 1% por cada año de seguimiento.

En general, las opciones de tratamiento incluyen el seguimiento clínico e imagenológico anual estricto con o sin tamoxifeno, y en algunos casos extremos asociados a otros factores de riesgo, la mastectomía bilateral con o sin reconstrucción. No existe una evidencia de beneficio terapéutico de la resección local, la disección axilar, la radioterapia o la quimioterapia. La presencia de carcinoma lobulillar *in situ* en la mama de una mujer con cáncer ductal o lobulillar no requiere de una cirugía adicional inmediata en la otra mama.

## **TRATAMIENTO DEL CÁNCER MAMARIO INVASIVO EN ETAPAS PRECOCES**

Se divide en dos grandes pilares terapéuticos: la terapia local (cirugía y radioterapia) y la terapia sistémica (quimioterapia y hormonoterapia).

La cirugía es considerada el tratamiento primario, ya que muchas pacientes con enfermedad en etapa inicial se curan con la cirugía sola o la cirugía con radioterapia si se realiza un tratamiento conservador. Los objetivos de la cirugía del cáncer de mama incluyen la resección completa del tumor primario con márgenes negativos, para reducir el riesgo de recurrencia local y por otra parte, la estadificación patológica del tumor y de los linfonodos axilares, para proporcionar la información pronóstica necesaria para decidir la necesidad del tratamiento sistémico adyuvante.

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama invasivo puede consistir en una mastectomía parcial (cirugía conservadora más radioterapia), o bien, una mastectomía total. La sobrevida es equivalente con cualquiera de estas opciones, como se documenta en varios ensayos aleatorizados: Fischer, 2002; Blichert-Toft, 1995; Van Dongen, 1992 y 2000; Sarrazin, 1989; Jacobson, 1985; Veronesi, 1995 y 2002. En pacientes con cáncer de mama que tienen linfonodos clínicamente

negativos, la cirugía suele incluir la disección del linfonodo centinela para la estadificación de la axila.

### Cirugía conservadora

Se define como la resección quirúrgica completa del tumor primario con el objetivo de alcanzar márgenes negativos amplios. Idealmente se prefiere intentar un margen macroscópico de 1 cm alrededor de la lesión y enviarlo a biopsia rápida por congelación, considerando que en la biopsia definitiva esto puede cambiar. El concepto de margen negativo ha sido tema de debate desde que se instauró el tratamiento conservador, variando desde un centímetro, hasta la confirmación de que no exista ninguna célula maligna que contacte el margen entintado, que es lo más aceptado en la actualidad. El tratamiento conservador es aplicable en la mayoría de los pacientes con carcinomas invasivos en estadio I y II, pero requieren además de la adición de radioterapia a toda la mama.

Las contraindicaciones relativas para la realización de un tratamiento conservador incluyen tumores mayores de 5 cm. En los casos en que existe una mama pequeña este límite de tamaño puede ser menor, ya que debe considerarse la relación volumen mamario/volumen tumoral, para poder conseguir márgenes negativos con un resultado estético adecuado. Otra contraindicación relativa para el tratamiento conservador es la enfermedad vascular del colágeno activa, que contraíndique la radioterapia.

Las contraindicaciones absolutas incluyen las siguientes condiciones:

- Antecedentes de radioterapia previa en el área de tratamiento
- Microcalcificaciones sospechosas o malignas difusas en una extensión mayor de 5 cm
- Incapacidad para someterse a radioterapia para la enfermedad invasiva
- Necesidad de radioterapia durante el primer o segundo trimestre del embarazo
- Márgenes permanentemente positivos luego de intentos de conservación mamaria

### Cirugía radical

La mastectomía total, en cambio, se define como la eliminación completa de todo el tejido mamario hasta la clavícula por cefálico, el esternón hacia medial, el pliegue submamario por caudal, y la línea axilar anterior por lateral, con la resección en bloque de la fascia del pectoral mayor.

La mastectomía radical clásica de Halsted era un tipo de mastectomía total que incluía además, la resección en bloque de los músculos pectorales mayores y menores y los tres niveles de linfonodos axilares. En cambio, la mastectomía radical modificada es aquella en que solo se disecan los linfonodos axilares de los niveles 1 y 2, esto es por detrás y lateral del músculo pectoral menor.

La reconstrucción mamaria posterior a la mastectomía puede realizarse de inmediato o en un segundo tiempo quirúrgico. La mayoría de las pacientes tratadas con mastectomía profiláctica o por cáncer de mama en etapa temprana son candidatas a una reconstrucción que puede ser con implantes o colgajos, incluso con preservación de areola y pezón en algunos casos.

### Manejo de la axila

El estado de los linfonodos axilares es uno de los principales factores pronósticos en el cáncer de mama. En una axila clínicamente positiva se recomienda la resección de los linfonodos axilares. En las axilas clínicamente negativas se debe realizar una biopsia del linfonodo centinela para una adecuada estadificación. El linfonodo centinela es el primer linfonodo de drenaje que recibe la linfa de un determinado sitio primario, y es posible identificarlo con el uso de un radiofármaco y tinta azul patente, que se inyecta en la piel areolar o sobre el tumor primario. Si el linfonodo centinela resulta negativo, es predictor del estado de toda la axila y no se requiere de disección adicional. Si el linfonodo centinela presenta metástasis, el manejo estándar era realizar disección axilar, pero esto ha variado desde la publicación de los resultados del protocolo prospectivo ACOSOOG z-0011 el 2011. Los resultados de este estudio demostraron que las pacientes tratadas con

cirugía conservadora, que tienen hasta dos linfonodos centinelas comprometidos, no presentan diferencias en recidiva locorregional y sobrevida global, si se diseca o no se diseca la axila, pero estas pacientes deben recibir radioterapia sobre la mama y tratamiento sistémico adyuvante con químico u hormonoterapia. Con posterioridad, la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés) publicó una guía clínica que avala la omisión de la disección axilar en pacientes con hasta dos linfonodos centinelas positivos, sin compromiso extracapsular y tratada con cirugía conservadora con radioterapia.

**Radioterapia.** Está demostrado como tratamiento eficaz, de baja morbilidad y bien tolerado, cuyo principal objetivo es disminuir la tasa de recurrencia locorregional, por lo que está indicada en las siguientes situaciones:

- Siempre cuando se realiza un tratamiento conservador de la mama. En las mujeres tratadas con cirugía para preservar la mama sin radioterapia, el riesgo de recidiva en la mama preservada es importante ( $> 20\%$ ) aun en mujeres con linfonodos axilares negativos confirmados. Por lo tanto, se recomienda aplicar radioterapia dirigida a toda la mama después de una operación para preservarla, ya que disminuye la recidiva local a un 5-10% de las pacientes. Con respecto a la dosis y el plan de radiación, la radioterapia convencional a toda la mama se administra (incluidos los linfonodos regionales o no) en fracciones diarias de 1,8 a 2 Gy durante 5 a 6 semanas, para una dosis total de 45 a 50 Gy. Sin embargo, en algunos estudios se muestra que un plan de fraccionamiento más corto de 42,5 Gy entre 3 y 4 semanas es una alternativa razonable para algunas pacientes de cáncer de mama.
- Como terapia adyuvante postmastectomía total cuando existe riesgo elevado de recidiva locorregional (tumores  $> 5$  cm, extensión histológica a piel y músculo), o cuando los linfonodos axilares están comprometidos. Las

pacientes con el riesgo más alto de recidiva local son aquellas con cuatro o más ganglios positivos, extensión linfática extracapsular muy evidente, tumores primarios grandes y márgenes de resección del tumor primario muy cercanos o positivos.

Los efectos tóxicos tardíos de la radioterapia, aunque poco comunes, pueden incluir neumonitis por radiación, complicaciones cardíacas, edema del brazo, plexopatía braquial y riesgo de neoplasias malignas secundarias. Tales efectos tóxicos se pueden minimizar con las técnicas actuales de administración de la radiación y con una cuidadosa delimitación del volumen a irradiar.

**Tratamiento sistémico adyuvante.** Lo que determina la necesidad para un tratamiento sistémico adyuvante es el estadio clínico, las características moleculares y la opción de disponer de las modalidades que están indicadas. Por ejemplo, las pacientes positivas para los receptores de estrógeno o receptores de progesterona recibirán hormonoterapia. Cuando hay sobreexpresión HER2 en tumores invasores mayores de 10 mm, se indica trastuzumab adyuvante, por lo general en combinación con quimioterapia. Cuando no hay sobreexpresión HER2 y tampoco hay receptores hormonales presentes (por ejemplo, triple negativo que es común en los tumores de tipo basales), los tratamientos adyuvantes dependen de los regímenes quimioterapéuticos, los cuales, con frecuencia, están combinados con enfoques experimentales dirigidos.

**Quimioterapia.** Está indicada en tumores  $> 2$  cm (excepto los tumores luminales A que responden mejor a hormonoterapia) o en tumores entre 1-2 cm, con factores de mal pronóstico, linfonodos axilares comprometidos y también como terapia neoadyuvante para conocer la respuesta clínica y patológica a las drogas antineoplásicas y para reducir el tamaño tumoral, y así permitir la realización de la cirugía conservadora. Está

demostrado que es más efectiva cuando se asocian dos o más fármacos.

Algunos de los datos más importantes sobre el beneficio de la quimioterapia adyuvante se obtuvieron del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), que resumió los resultados de los ensayos aleatorizados adyuvantes iniciados en 1995. Los análisis de la quimioterapia adyuvante comprendieron 28.764 mujeres participantes en 60 ensayos de quimioterapia combinada (poliquimioterapia), comparadas con 14.470 mujeres que no recibieron quimioterapia. Para las mujeres menores de 50 años, la poliquimioterapia redujo el riesgo anual de recaída de la enfermedad y muerte por cáncer de mama entre 37% y 30%, respectivamente. Esto se tradujo en una mejoría absoluta de 10% de la sobrevida a 15 años. Para las mujeres entre los 50 y 69 años, el riesgo anual de recaída o muerte por cáncer de mama se redujo entre 19% y 12%, respectivamente. Esto se tradujo en una ganancia absoluta de 3% en la sobrevida a 15 años.

**Hormonoterapia.** Se basa en la intensa hormonodependencia (niveles de estrógeno) de las células que conforman el cáncer de mama.

La hormonoterapia se divide en dos grandes grupos:

1. Tratamientos competitivos: antiestrógenos y progestágenos
2. Tratamientos inhibidores de la síntesis: inhibidores de la aromatasa

Dentro de los antiestrógenos más utilizados en el cáncer de mama se encuentra el tamoxifeno, que actúa como bloqueador de los receptores de estrógenos en la mama, produciendo así un efecto citostático en las células neoplásicas. El Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group llevó a cabo un metaanálisis del tratamiento sistémico del cáncer de mama temprano por medio de métodos terapéuticos hormonales, citotóxicos o biológicos en ensayos aleatorizados que incluyeron a 144.939 mujeres con cáncer de mama en estadio I o estadio II. El análisis más

reciente, que incluyó información sobre 80.273 pacientes en 71 ensayos de tamoxifeno adyuvante, lo publicó el Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group en 2005 (EBCTCG, 2005). En este análisis, se encontró que las ventajas del tamoxifeno estaban limitadas a la mujer con tumores de mama con receptores hormonales positivos o de estado desconocido. En estas mujeres, las reducciones absolutas de la recidiva y la mortalidad relacionadas en cinco años de uso fueron de 12% y 9%, respectivamente, a los 15 años. El tamoxifeno también reduce la incidencia de cáncer mamario contralateral en 47% al usarse en dosis de 20 mg/día por cinco años.

Los progestágenos (megestrol y acetato de medroxiprogesterona) tienen un efecto anti-proliferativo sobre los tumores con receptores de progesterona (RP) positivos, esto debido a que regulan la activación de los receptores de estrógenos (RE) frenándolos, reduciendo la acción estrogénica.

Los inhibidores de la aromatasa bloquean la acción de esta enzima, cuya función es convertir los andrógenos en estrógenos. Estos inhibidores de la aromatasa: anastrozol, letrozol o exemestano, han tenido un rol importante para las mujeres postmenopáusicas, dado que disminuyen la sobrevida libre de enfermedad; sin embargo, debido a que no se mostró una ventaja para la sobrevida, el tamoxifeno sigue siendo una alternativa razonable. En muchas pacientes con cáncer de mama, se recomienda utilizar por lo menos 2 años de inhibidores de aromatasa y completar 5 años de hormonoterapia con tamoxifeno o aumentar el uso de tamoxifeno a 10 años.

### Tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado y el cáncer inflamatorio

El tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) y el cáncer inflamatorio constituyen un grupo heterogéneo de cáncer de mama, que alcanza al 23% y 1%, respectivamente, de todos los cánceres diagnosticados en Chile en el sistema público de salud. Estos cánceres

corresponden a los grupos T3N1, cualquier T4 y cualquier T con N2 o N3. Para ellos el tratamiento dependerá de si la enfermedad se presenta como resecable o irresecable al momento del diagnóstico.

Como hay un alto grado de heterogeneidad en la presentación clínica de este grupo de pacientes, la evidencia para respaldar el tipo de tratamiento para ellos es limitada. Por estas razones, es imprescindible que la decisión de su tratamiento sea tomada en un comité oncológico multidisciplinario y de acuerdo a las características de cada caso, pero en general se prefiere iniciarla con quimioterapia u hormonoterapia neoadyuvante (antes de la cirugía), dependiendo del perfil molecular del tumor y realizar con posterioridad la cirugía y la radioterapia.

Para las pacientes que responden a la quimioterapia neoadyuvante, el tratamiento local puede ser una mastectomía parcial o total con disección de los linfonodos axilares, seguida de radioterapia postoperatoria dirigida a la pared torácica y a los ganglios linfáticos regionales. Se puede considerar el tratamiento para preservar la mama para las pacientes con una buena respuesta parcial o completa a la quimioterapia neoadyuvante. El tratamiento sistémico posterior puede consistir de más quimioterapia. El tratamiento hormonal se debe administrar a las pacientes cuyos tumores tienen receptores de estrógeno positivos o de estado desconocido. Todas las pacientes se deben considerar aptas para participar en ensayos clínicos que evalúen la manera más apropiada de administrar los diferentes componentes de los regímenes multimodales.

## TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

El cáncer de mama metastásico es incurable, por lo tanto su tratamiento es paliativo y apunta a mejorar la calidad de vida, paliar síntomas y en lo posible prolongar la sobrevida. La mediana de sobrevida puede ir entre los 18 y 24 meses, aunque algunas pacientes pueden vivir por largo tiempo, en especial cuando presentan metástasis

óseas sin lesiones viscerales. El tratamiento para el cáncer metastásico de la mama por lo habitual incluye tratamiento hormonal o quimioterapia, con trastuzumab o sin este. La radioterapia o la cirugía pueden indicarse para las pacientes con metástasis sintomáticas limitadas. Se debe considerar que todas las pacientes con cáncer de mama recidivante o metastásico son aptas para participar en ensayos clínicos en curso.

## PRONÓSTICO

Las tasas de supervivencia a cinco años están altamente correlacionadas con el estadio del tumor, de la siguiente manera:

- Etapa 0: 99-100%
- Etapa I: 95-100%
- Etapa II: 86%
- Etapa III: 57%
- Etapa IV: 20%

Esta información pronóstica puede guiar a los médicos en la toma de decisiones terapéuticas. También se necesitan para determinar el pronóstico el examen patológico del tejido tumoral (para estudiar el grado histológico), la determinación del estado de los receptores de estrógeno y progesterona, y el estado de HER2.

El compromiso de los linfonodos de la axila es una indicación de la probabilidad de que el cáncer de mama se haya propagado a otros órganos. La sobrevida y la recurrencia están en directa relación con el número de linfonodos implicados.

Los pacientes con compromiso de los linfonodos axilares tienen, además, altas tasas de recidiva a cinco años, que están determinadas en lo fundamental por el número de linfonodos comprometidos:

- 1 a 3 linfonodos positivos: 30-40%
- 4-9 linfonodos positivos: 44-70%
- Más de 10 linfonodos positivos: 72-82%

## Recidiva local tras mastectomía

La recidiva local en la pared torácica después de una mastectomía suele ser precursora de una

enfermedad diseminada, pero en un subconjunto de pacientes puede ser el único sitio de recidiva. Para las pacientes que integran este subconjunto, la cirugía o la radioterapia pueden ser curativas. Se debe considerar administrar el tratamiento sistémico a las pacientes con recidivas locoregionales, debido al riesgo alto de metástasis posterior. No hay estudios aleatorizados controlados disponibles para guiar la atención de las pacientes en esta situación.

### Lecturas recomendadas

- American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2015. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2015. Available online Last accessed January 7, 2015.
- Ban KA, Godellas CB. Epidemiology of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014; 23: 409-422.
- Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1992; (11): 19-25.
- Curtis C, Shah SP, Chin S-F et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature.* 2012; 486 (7403): 346-352.
- Cyr Amy, Margenthaler J. Molecular profiling of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014; 23: 451-462.
- Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013; 381 (9869): 805-816.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. Breast. In AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. Nueva York, NY: Springer; 2010; pp. 347-376.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005; 365 (9472): 1687-1717.
- Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet.* 1999; 353 (9169): 1993-2000.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347 (16): 1233-1241.
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011; 305: 569-75.
- Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccard-Gebhart M, Thürliman B, Senn HJ. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the Saint Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early breast cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013; 24: 2206-2223.
- Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR et al. Survival following locoregional recurrence of breast cancer: univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 23 (2): 285-291.
- Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med.* 1995; 332 (14): 907-911.
- Laronga C, Smith P. Nipple-sparing mastectomy. An oncologic and cosmetic perspective. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014; 23: 549-566.
- Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2014; 32 (13): 1365-1383.
- Mc Laughlin SA. Surgical Management of the Breast: Breast Conservation Therapy and Mastectomy. *Surg Clin N Am.* 2013; 93: 411-428.
- Moran M, Schnitt S, Giuliano A, Harris J, Khan S et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 88 (3): 553-564.
- Prieto M. Epidemiología del cáncer de mama en Chile. *Rev Med Clin Condes.* 2011; 22 (4): 428-435.

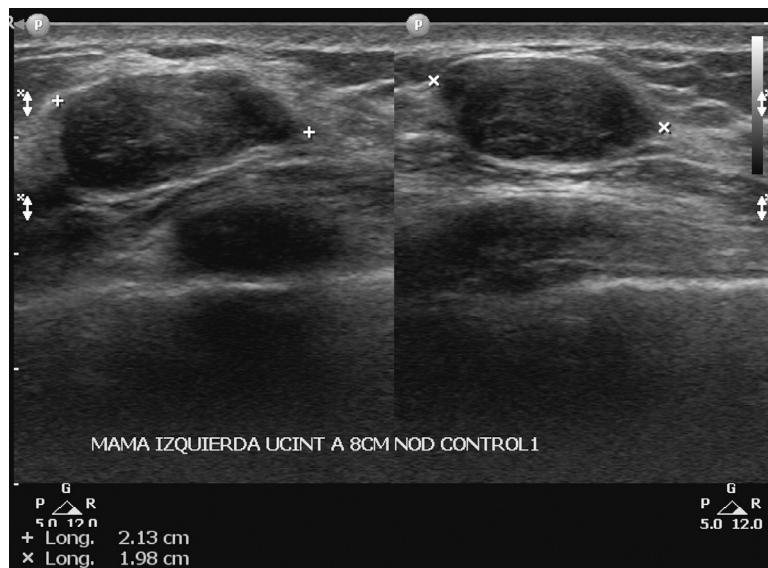
- Sarrazin D, Lê MG, Arriagada R et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol.* 1989; 14 (3): 177-184.
- Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1992; (11): 15-18.
- Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92 (14): 1143-1150.
- Veronesi U, Salvadori B, Luini A et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer.* 1995; 31A (10): 1574-1579.
- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347 (16): 1227-1232.
- Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D et al. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol.* 2003; 14 (8): 1215-1221.
- Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010; 362 (6): 513-520.

## Capítulo 69

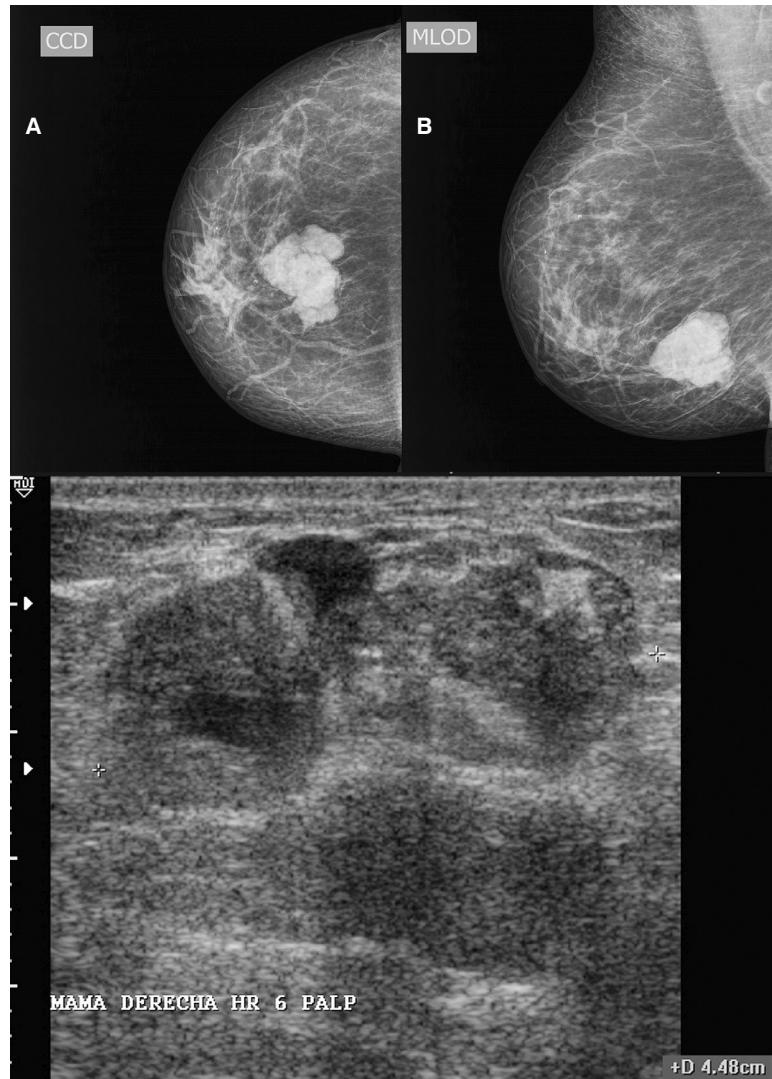
# IMÁGENES EN PATOLOGIA MAMARIA

DRAVNA RAZMILIC V. y MARÍA ELENA NAVARRO O.

## MAMOGRAFÍA Y ECOGRAFÍA MAMARIA

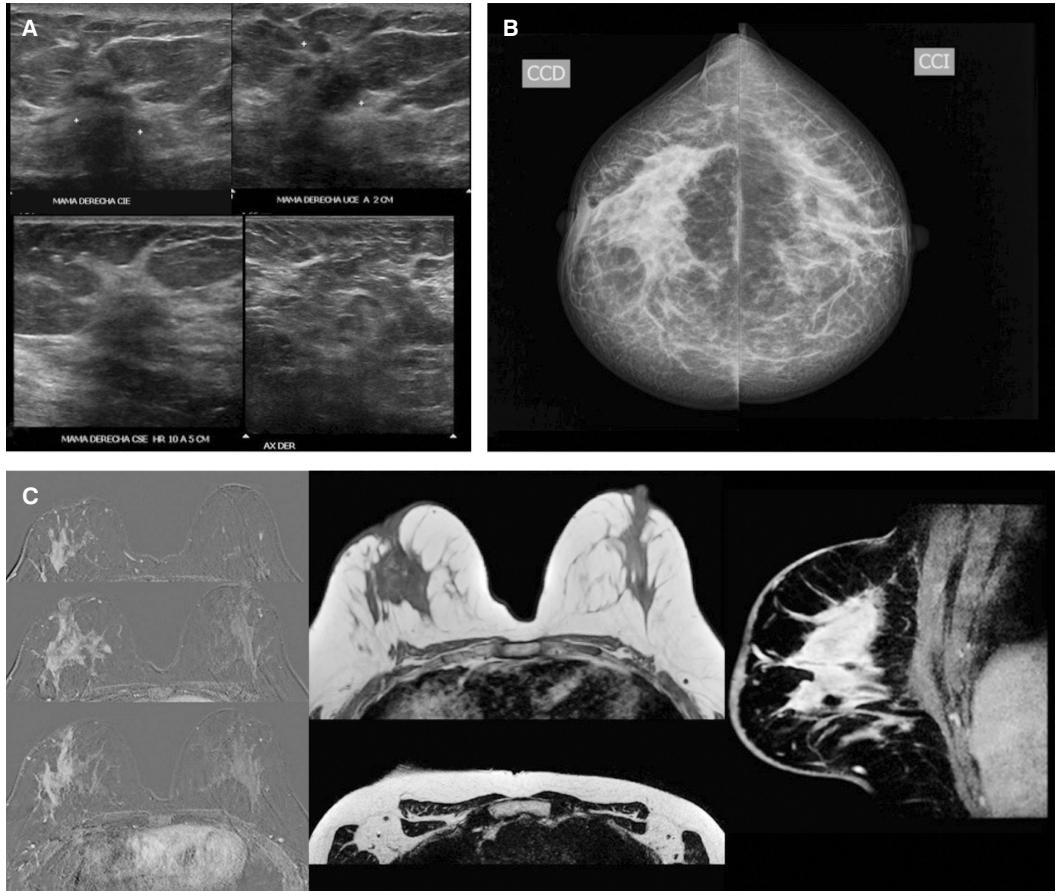


**CASO 1 · Fibroadenoma.** Masa bien circunscrita, hipoecogénica, ovalada, de disposición horizontal con cápsula completa.



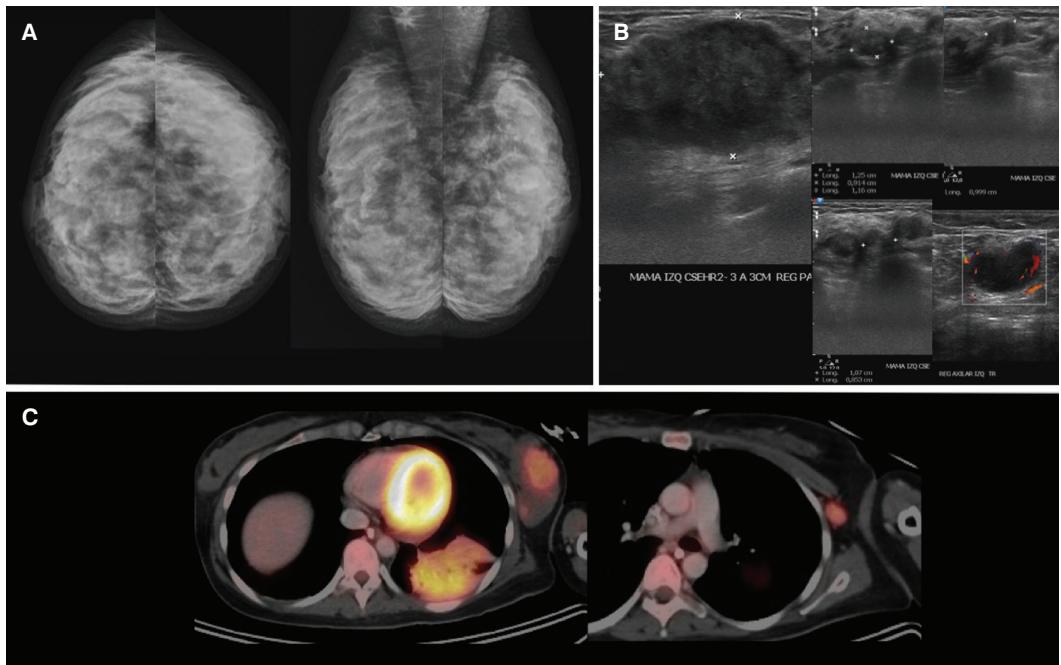
**CASO 2 · Tumor phyllodes:**

- A. masa densa, bien circunscrita, polilobulada
- B. masa heterogénea, lobulada, con áreas quísticas en su interior



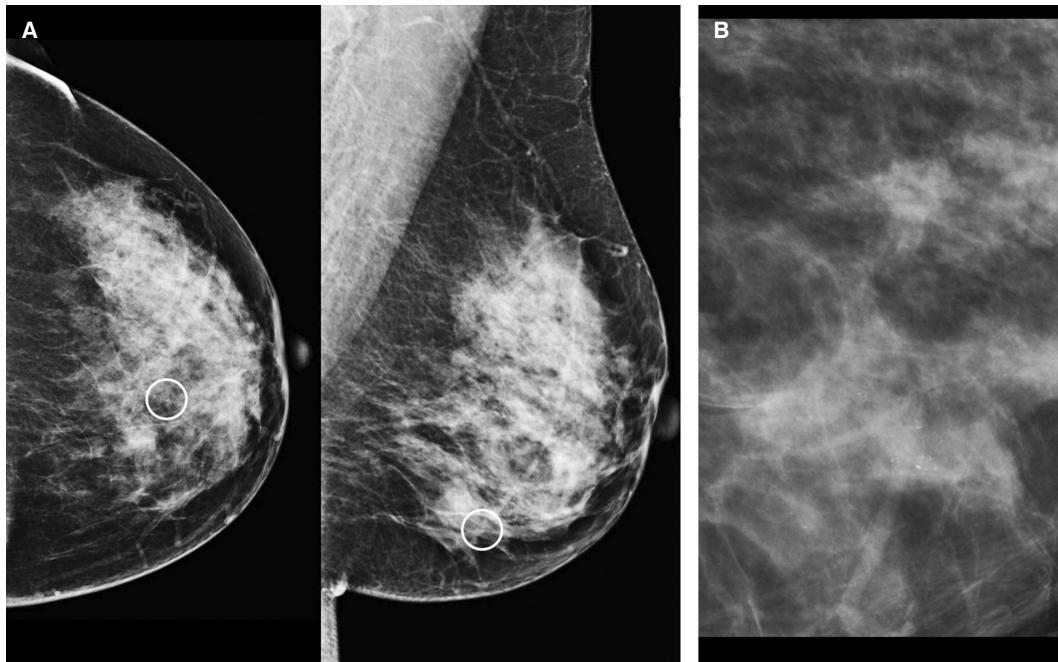
**CASO 3 · Cáncer ductal invasor (NOS):**

- A. masa irregular, hipoecogénica, con sombra acústica posterior
- B. masa densa mal delimitada asociada a distorsión del parénquima
- C. masa irregular que realza con gadolinio

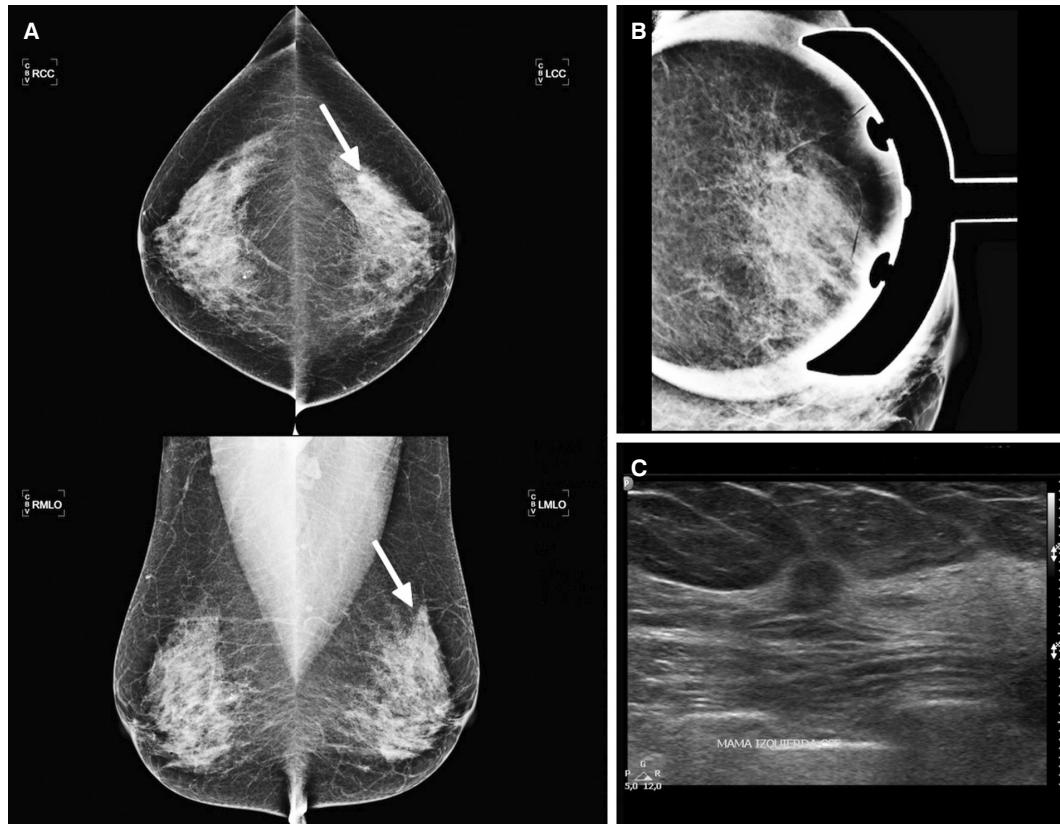


**CASO 4 · Cáncer ductal infiltrante multicéntrico:**

- A. Mamas acentuadamente densas
- B. Masa hipoecogénica mal definida con lobulaciones y áreas con sombra acústica posterior.  
Aunque es una masa ovoidea, los márgenes mal definidos y la sombra posterior sugieren un proceso maligno
- C. PET-CT: cáncer de mama multicéntrico localmente avanzado, con adenopatías axilares ipsilaterales, sin metástasis a distancia



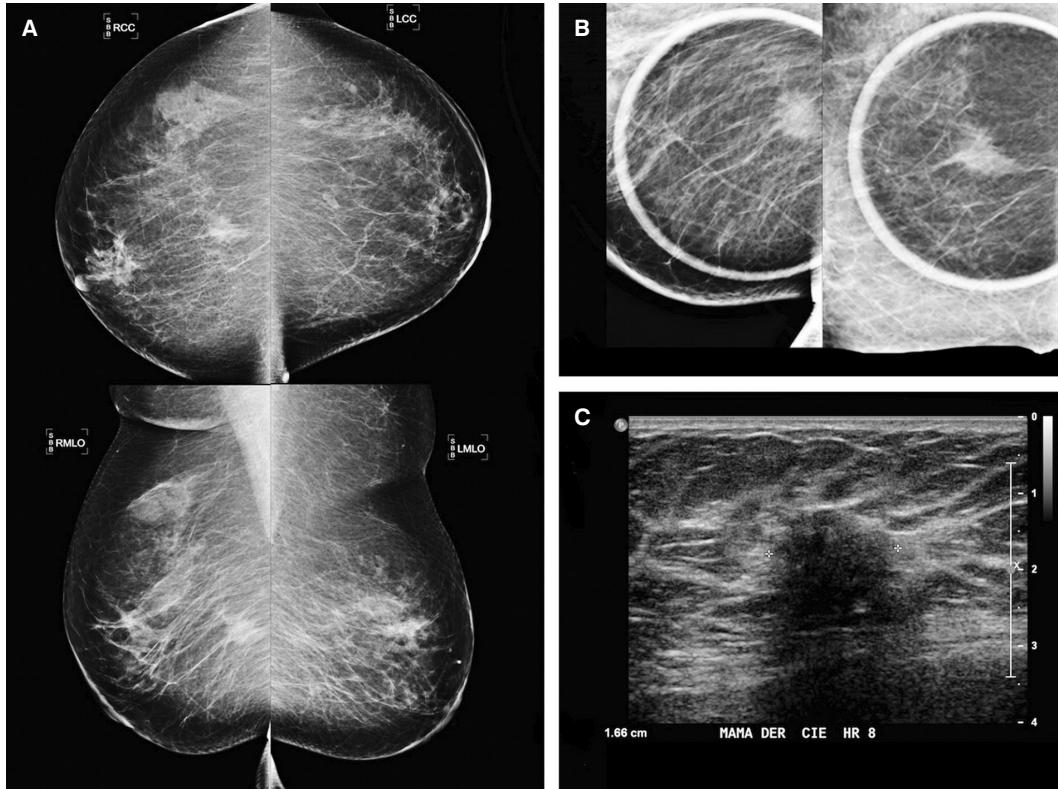
**CASO 5 · Cancer *in situ*.** Microcalcificaciones agrupadas, pleomórficas finas en el cuadrante inferointerno de la mama izquierda y magnificación. Las microcalcificaciones sospechosas siempre deben ser estudiadas con placas mamográficas magnificadas en dos proyecciones.



**CASO 6 · Carcinoma tubular:**

- Mama heterogéneamente densa, con nódulo espiculado en el cuadrante superoexterno de la mama izquierda
- Compresión localizada que permite evaluar mejor los contornos de la lesión
- Nódulo hipoeccogénico espiculado

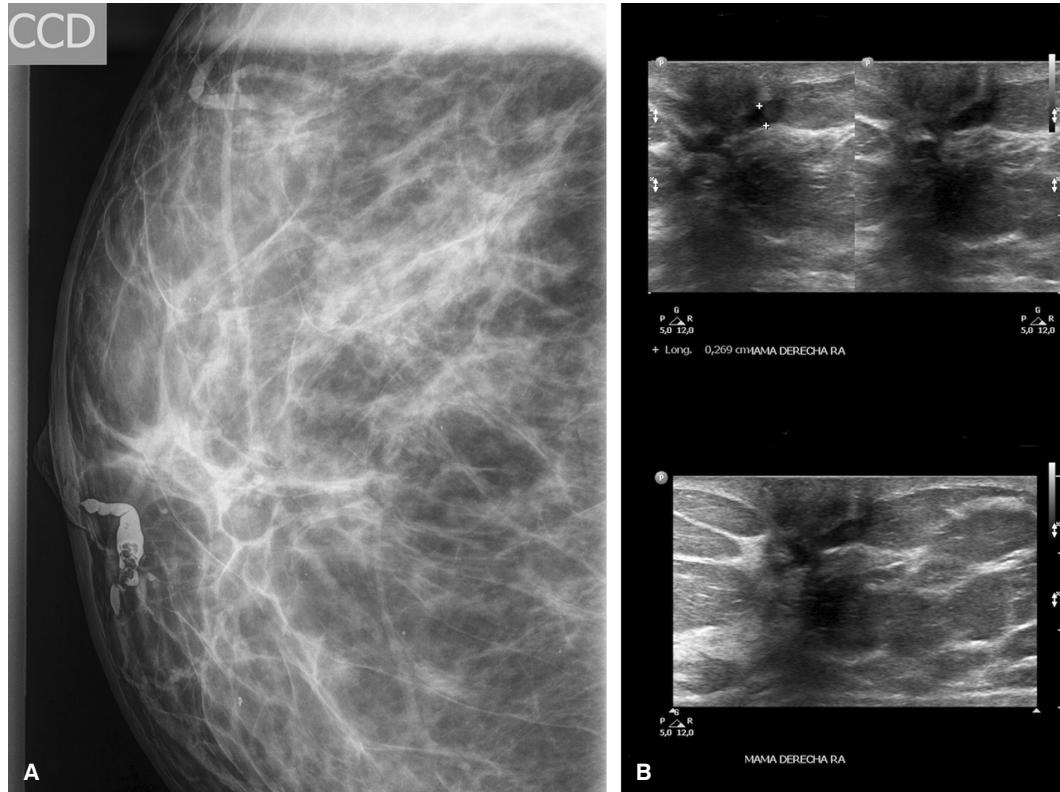
De las formas especiales de carcinoma ductal invasor, el carcinoma tubular es el único que típicamente se presenta como una masa especulada.



**CASO 7 · Carcinoma invasor de tipo lobulillar:**

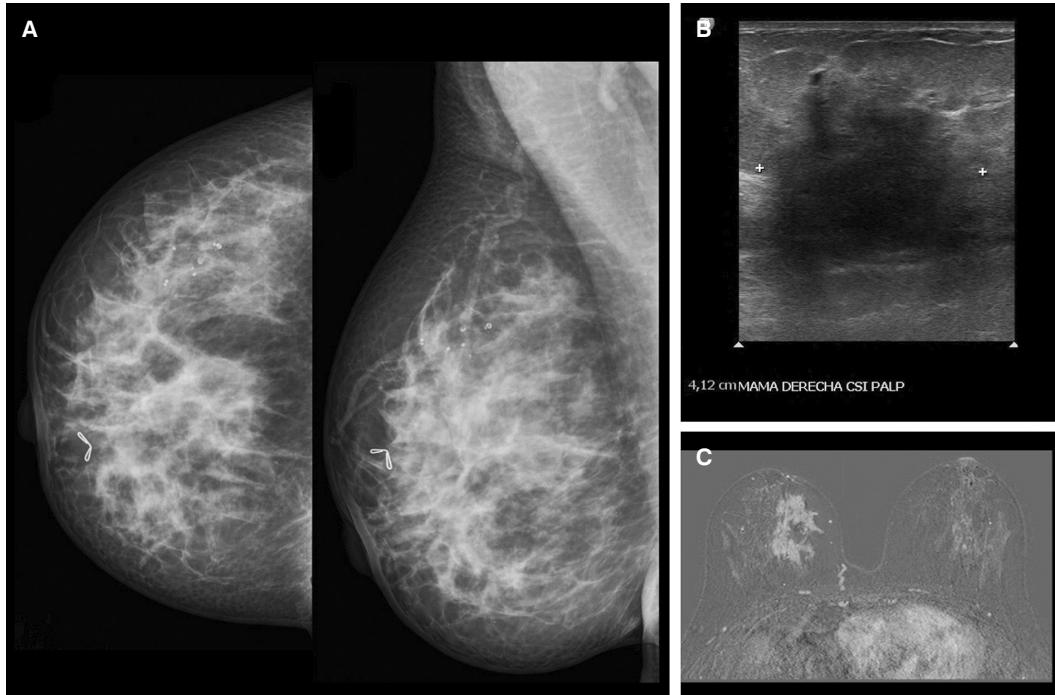
- A. Masa espiculada en situación central y posterior de la mama derecha
- B. Compresión localizada en que se visualizan los contornos irregulares y espiculados
- C. Masa irregular mal definida con sombra posterior

Este carcinoma es por lo general poco aparente clínica y mamográficamente.



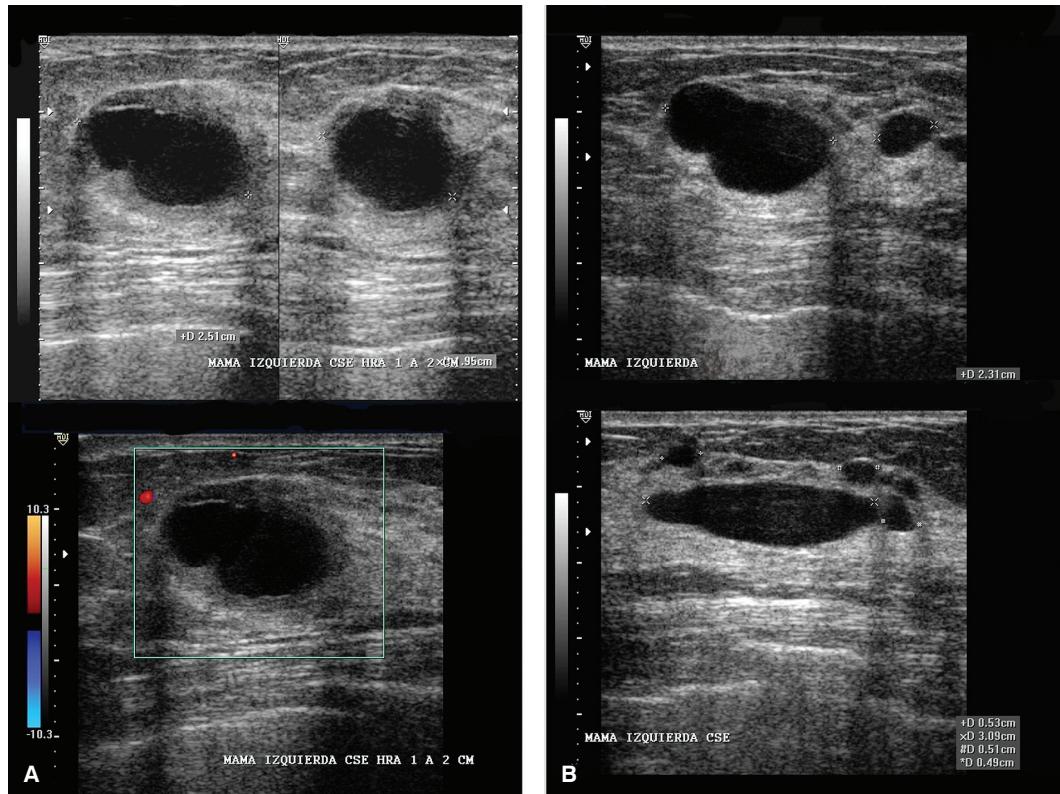
**CASO 8 · Papiloma intraductal:**

- El papiloma obstruye el conducto opacificado con contraste. El segmento de conducto entre el pezón y la lesión está dilatado, lo que es un hallazgo común en estas lesiones
- Dependiendo de la ubicación de la lesión y del grado de dilatación del conducto, los papilomas intraductales pueden ser fácilmente identificados con ultrasonografía



**CASO 9 · Mastitis granulomatosa:**

- A. Masa mal delimitada en el cuadrante superointerno de la mama derecha. Imagen radioopaca corresponde a marca en la piel de área palpable. La compresión puede verse limitada por el dolor
- B. Masa marcadamente hipoeccogénica, de bordes mal delimitados y con sombra acústica posterior
- C. Extensa lesión multicéntrica de tipo masa y no masa, con morfología ductal, que se asocia a retracción del pezón y a adenopatías axilares derechas



**CASO 10 · Quiste complicado:**

- A. Quiste de paredes difusamente engrosadas, con contenido ecogénico y aumento de la ecogenicidad del tejido celular subcutáneo adyacente
- B. Control postratamiento que demuestra la regresión de las alteraciones

## MAMOGRAFÍA ESPECTRAL O CON CONTRASTE

La mamografía con contraste es una técnica mamográfica nueva, que ha sido desarrollada a partir de la mamografía digital y es indicada en mujeres con diagnóstico de cáncer en las que se desea evaluar la etapa de la enfermedad, la extensión de los tumores, controlar el resultado de la quimioterapia, además de permitir mejorar la selección de las pacientes que requieren una biopsia para su diagnóstico.

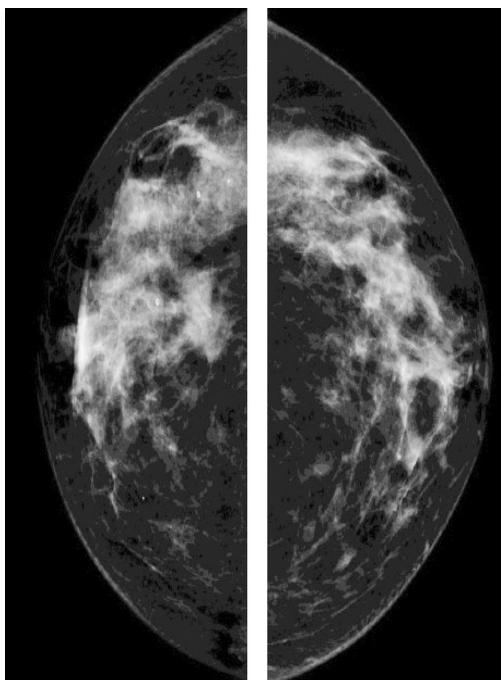
La mamografía con medio de contraste es un complemento cuando la mamografía y la ecografía no son del todo concluyentes y contribuye a una mejor planificación de la cirugía y el tratamiento.

Esta técnica consiste en la inyección de un medio de contraste yodado no iónico por vía endovenosa y la toma posterior de placas mamográficas de alta y baja energía que sustrae el tejido glandular, permitiendo visualizar las lesiones vascularizadas, ya que estas se intensifican con el contraste. Con este examen, se pueden caracterizar los tumores, evaluar su forma, localización, contorno y tamaño, permitiendo además estudiar la mama contralateral.

Hasta ahora la técnica utilizada con este fin es la resonancia magnética, pero a diferencia de esta, la mamografía espectral es más rápida, de menor costo y mejor tolerada por la paciente.

Los estudios realizados demuestran una discreta menor sensibilidad que la resonancia magnética y una mayor especificidad (Figuras 69-1 a 69-4).

**Figura 69-1.** Mamografía digital



**Figura 69-2.** Mamografía espectral: se sustrae el tejido glandular y solo se intensifica la lesión, permitiendo evaluar su extensión

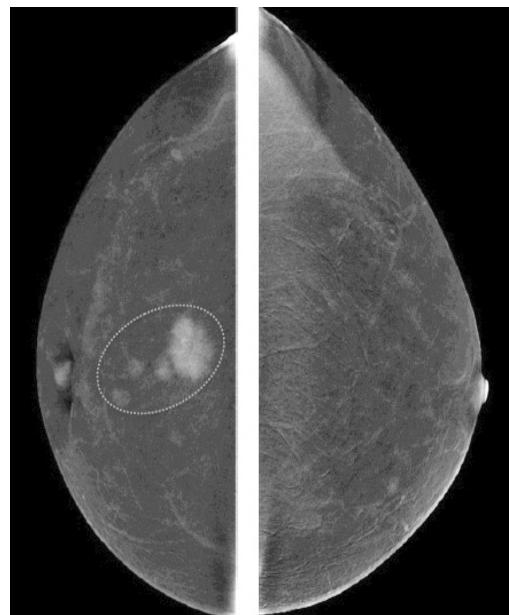


Figura 69-3. Mamografía digital

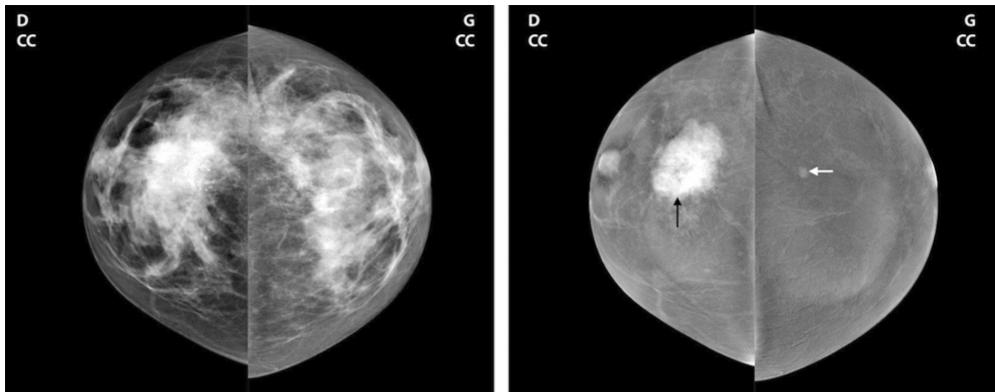
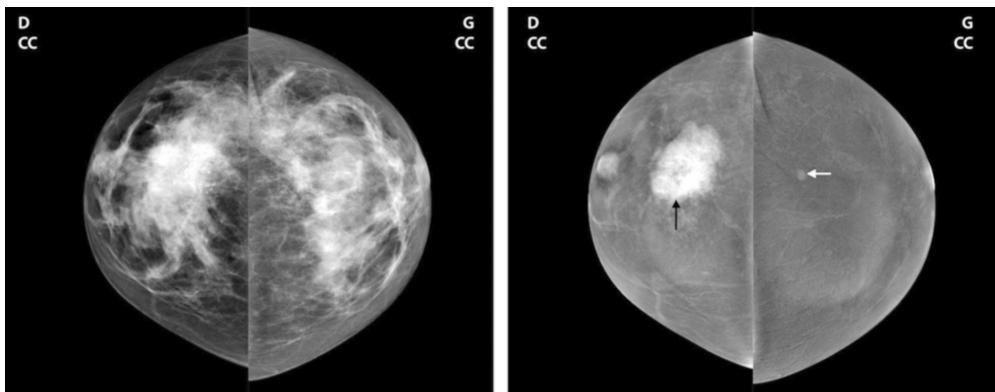


Figura 69-4. Mamografía espectral: se sustrae el tejido glandular y solo se intensifica la lesión, permitiendo evaluar su extensión





---

---

Parte X

Oncología Ginecológica



## Capítulo 70

# CÁNCER DE VULVA

WALDO JIMÉNEZ F.

El cáncer de vulva es una neoplasia poco común y representa entre el 3% y 5% de los cánceres del aparato reproductor femenino y el 0,6% de todos los cánceres en mujeres. Su incidencia ha aumentado durante las últimas décadas, al igual que se ha incrementado su diagnóstico a edades más tempranas, principalmente debido a los cambios en la conducta sexual asociados con el crecimiento en la incidencia de infecciones por virus del papiloma humano (VPH), uno de los factores de riesgo de esta enfermedad.

La probabilidad de una mujer de desarrollar cáncer de vulva durante su vida es de 1 en 333 mujeres. Se estimaba que en el 2014 habría 4.850 nuevos casos de cáncer de vulva en Estados Unidos y que 1.030 mujeres morirían a causa de este cáncer. Los datos del Ministerio de Salud de Chile reportan una incidencia entre 0,4 y 1,2 casos por 100.000 mujeres por año.

Mientras la incidencia de carcinoma *in situ* de vulva aumenta hasta los 50 años para luego disminuir de modo gradual, el promedio de edad del diagnóstico de cáncer de vulva es entre los 70 y los 80 años, aunque en el último tiempo el patrón epidemiológico ha variado con la aparición de lesiones en personas menores de 45 años.

## FACTORES DE RIESGO Y ETIOPATOGENIA

Anteriormente se pensaba que el cáncer escamoso de vulva era una entidad única que seguía una vía etiopatogénica común vinculada a ciertos factores de riesgo. Ahora, algunos estudios recientes sugieren que existirían dos tipos de cánceres escamosos de vulva asociados a diferentes características epidemiológicas patológicas y clínicas: una asociada a la infección por el virus del papiloma humano y otra independiente a esta infección.

El carcinoma de células escamosas es responsable de más de 80% de los cánceres de vulva y existen varias variantes morfológicas. Las variantes basaloide y condilomatosa representan un tercio de los casos y se asocian en el 70% a una infección por el virus del papiloma humano. Estas variantes son más frecuentes en mujeres jóvenes y coexiste por lo habitual con neoplasia intraepitelial de vulva tipo usual, clásica o basaloide. Los factores de riesgo de esta variante son comunes a los de cáncer de cuello, incluyendo múltiples parejas sexuales, tabaco y estados de inmunosupresión. Asimismo se asocian a cánceres relacionados con el virus del papiloma humano como cáncer de cuello uterino, vagina o de ano, lo que sugiere una etiología común.

Por el contrario, la variante queratinizante es más común, representando dos tercios de los casos, se asocia a neoplasia intraepitelial tipo diferenciada o simplex, y en menor grado a dermatosis vulvares crónicas, como el liquen escleroso. Ocurre con mayor habitualidad en mujeres mayores entre los 70 y 80 años y su asociación con el virus del papiloma humano es baja, alrededor de 13%.

## TIPOS HISTOLÓGICOS

**Cárcinoma de células escamosas.** Representa más del 80% de los cánceres de vulva. Existe distintos subtipos histopatológicos con características clínicas y moleculares diferentes:

- **Cárcinoma queratinizante, diferenciado o simple:** es el cáncer de vulva más común, ocurre en mujeres mayores, no se relaciona con la infección del virus del papiloma humano, pero sí se asocia a distrofias vulvares como el liquen escleroso y la hiperplasia epitelial.
- **Cárcinoma clásico, tipo warty o basaloide:** corresponde a un tercio de los cánceres escamosos y se asocia a infección por el virus del papiloma humano, más frecuentemente 16 y 18. Desde el punto de vista clínico tiende a presentarse con lesiones multicéntricas. Comparte factores de riesgo con el cáncer cervicouterino, incluyendo múltiples parejas sexuales, hábito tabáquico y estados de inmunosupresión, y puede coexistir con otros cánceres asociados al virus del papiloma humano. Por lo general tienen un pronóstico más favorable que el carcinoma escamoso queratinizante. Desde el punto de vista etiopatológico presentan por lo común inactivación de dos proteínas supresoras de tumores, p53 y del gen supresor de retinoblastoma secundario a las oncoproteínas E6 y E7 del virus del papiloma humano.
- **Cárcinoma verrucoso:** es una variante poco frecuente de carcinoma de células

escamosas y se asocia al virus del papiloma humano 6. Son tumores bien diferenciados, en términos histológicos presentan marcada acantosis y paraqueratosis e infiltración linfocitaria de las papillas dérmicas. Desde el punto de vista clínico es un tumor exofítico, con apariencia de coliflor, de crecimiento lento, puede tener un comportamiento agresivo en la vulva, aunque no desarrolla metástasis ganglionares. El tratamiento es la resección tumoral con márgenes amplios y no requiere linfadenectomía inguinal.

**Melanoma.** El melanoma maligno es el segundo tipo histológico más habitual y es el responsable del 10% de los cánceres de vulva. Es más común en mujeres de raza blanca, la edad media de su diagnóstico es a los 65 años, alrededor de una década más tarde que el melanoma cutáneo. El pronóstico es más reservado, con una tasa de sobrevida a cinco años del 50%, esto principalmente debido al retraso en el diagnóstico, presentándose en estadios más avanzados. Desde el punto de vista clínico las lesiones pueden ser negras, azules, rojas y en 25% de los casos pueden ser no pigmentadas. El factor pronóstico más importante es el estadio y el grosor tumoral descrito por Breslow. El tratamiento incluye la resección tumoral, con márgenes amplios de 2 cm, más ganglio centinela o linfadenectomía inguinal.

**Cárcinoma basocelular.** El carcinoma basocelular de vulva es poco común y representa el 2-4% de los cánceres de vulva. Al igual que el tipo cutáneo, tiene un excelente pronóstico. Las metástasis son rarísimas y el tratamiento quirúrgico involucra una resección del tumor, sin necesidad de realizar una linfadenectomía inguinofemoral.

**Adenocarcinoma.** Es un tumor muy poco frecuente en la vulva. La mayoría de los casos aparece en la glándula de Bartholino y en menor porcentaje, alrededor de 10%, corresponde a la

enfermedad de Paget invasora. El tratamiento es similar al del cáncer de células escamosas.

El carcinoma de la glándula de Bartholino puede ser escamoso o adenocarcinoma, dependiendo de si se origina en el conducto o en el ácido glandular. Es en general de mal pronóstico debido a un retraso en el diagnóstico, ya que se presenta como una masa indolora que simula un quiste de Bartholino, pero que no se resuelve con tratamiento estándar. Con habitualidad, infiltra profundamente los tejidos adyacentes y al momento del diagnóstico, más de la mitad de las pacientes ya tienen metástasis ganglionares.

**Sarcoma.** Es un tumor en extremo raro y constituye el 1-2% de los cánceres de vulva. Los tipos más comunes son leiomiosarcomas, rhabdomicosarcomas, angiosarcomas, neurofibrosarcomas, fibrohistiocitomas maligno y angiomyxoma. La edad media de diagnóstico es a los 50 años. Estos tumores con frecuencia se confunden con quistes o abscesos de la glándula de Bartholino. Los factores pronósticos más importantes son su tamaño, la infiltración de los tejidos adyacentes y el índice mitótico. El tratamiento es la resección tumoral, con márgenes amplios, dependiendo del tamaño tumoral, y algunas pacientes requerirán radioterapia neoadyuvante con el fin de lograr márgenes libres de enfermedad.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

El prurito vulvar crónico es el síntoma más común de patología vulvar benigna y de cáncer de vulva. Muchas pacientes con cánceres de vulva han tenido diversos tratamientos tópicos locales previo al diagnóstico de cáncer por medio de una biopsia. Los síntomas menos habituales al momento del diagnóstico son: sangrado, secreción vulvar, disuria o un tumor palpable en la región inguinal.

La mayoría de las pacientes presentan un tumor o una úlcera en la vulva, aunque las áreas más frecuentes son los labios mayores, seguidos de los labios menores, perineo, clítoris y el monte de

Venus. Estas lesiones pueden ser multifocales, y de ahí la importancia de un examen detallado tanto de toda la vulva como del cuello del útero, vagina y ano.

Al examen físico, el tumor vulvar puede ser exofítico, verrucoso, ulcerado o como una placa solevantada. La palpación de las regiones inguinales es muy importante, aunque no es tan precisa. Dentro de las pacientes sin ganglios palpables o sospechosos hasta el 20% puede tener metástasis inguinales ocultas y entre las pacientes con ganglios palpables o sospechosos, alrededor del 20% de los casos los ganglios son finalmente benignos y se encontraban agrandados debido a procesos infecciosos o inflamatorios de la vulva, como necrosis o infección tumoral, o a procesos infecciosos recientes o antiguos de las extremidades (Figura 70-1).

**Figura 70-1.** Cáncer escamoso de vulva con metástasis inguinales



## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cáncer de vulva es histológico por medio de una biopsia. La biopsia se realiza bajo anestesia local, utilizando ya sea bisturí, tijeras o un *punch* dermatológico de 3 a 5 mm (Figura 70-2).

**Figura 70-2.** Biopsia insisional utilizando un *punch* dermatológico de Keyes



En los tumores multifocales todas las áreas sospechosas deben ser biopsiadas, lo que ayudará a planear el tratamiento quirúrgico. Una especial atención debe tenerse entre la distancia del tumor con la línea media, así como la distancia de estructuras como el ano, el meato uretral y el clítoris, lo que determinará la resectabilidad del tumor y la necesidad de una linfadenectomía uni o bilateral. Las regiones inguinales deben ser cuidadosamente examinadas en busca de ganglios palpables. Asimismo, las extremidades inferiores deben ser revisadas en busca de edema.

Los exámenes radiológicos del abdomen y pelvis pueden complementar el examen físico; en nuestra institución, los realizamos en forma rutinaria, en especial en pacientes candidatas a ganglio centinela. En el caso de aquellas pacientes

que no sean inicialmente candidatas al tratamiento quirúrgico, es recomendable tomar fotografías del cáncer, lo cual facilitará la planificación y evaluación de la respuesta a la radioterapia.

## DISEMINACIÓN

La diseminación del cáncer de vulva es por extensión directa a estructuras adyacentes y por vía linfática a los ganglios inguinales y luego pélvicos. Alrededor de un cuarto de las pacientes con ganglios inguinales positivos tendrán también metástasis en los ganglios pélvicos. La extensión directa a los ganglios pélvicos sin compromiso de los ganglios inguinales es muy poco frecuente, pero se ve ocasionalmente asociados a tumores localizados en el clítoris o glándula de Bartholini. Los tumores de vulva alejados más de 1 centímetro de la línea media por lo general metastatizan a los ganglios inguinales homolaterales, mientras que los tumores centrales metastatizan a ambos ganglios inguinales. Las metástasis vía hematogena son raras y se asocian a estadios avanzados o a cánceres recurrentes.

## ETAPIFICACIÓN

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) implementó la etapificación quirúrgica del cáncer de vulva en 1988, con una subsecuente revisión en 1999. Esta clasificación se basa en la evaluación histológica del tumor primario y ganglios inguinales, y pone especial hincapié en la profundidad de la invasión tumoral, el tamaño tumoral, así como el número y tipo de ganglios metastásicos (Tabla 70-1). La evaluación histopatológica de los ganglios inguinales es necesaria, ya que la presencia de las metástasis ganglionares es el principal factor pronóstico de este cáncer y además determina la necesidad de tratamiento adyuvante; por otra parte, la evaluación clínica y radiológica de las metástasis inguinales tiene una sensibilidad no óptima, de alrededor de entre 71% y 86% para resonancia nuclear magnética y tomografía por

**Tabla 70-1.** Clasificación por estadios del cáncer de vulva\*

Estadio I	Tumor confinado a la vulva
IA	Lesiones menores de 2 cm y con invasión estromal menores de 1 mm. Ganglios inguinales y femorales negativos
IB	Lesiones mayores de 2 cm o con invasión estromal mayores de 1 mm. Ganglios inguinales-femorales negativos
Estadio II	Cualquier tamaño con extensión a estructuras perineales adyacentes (tercio inferior de uretra, tercio inferior de vagina, ano), con ganglios inguinales-femorales negativos
Estadio III	Cualquier tamaño, con o sin extensión a estructuras perineales adyacentes (tercio inferior de uretra, tercio inferior de vagina, ano), con ganglios inguinales-femorales positivos
IIIA	1 metástasis ganglionar mayor de 5 mm o 1-2 menores de 5 mm
IIIB	2 metástasis ganglionares mayores de 5 mm o 3 o más menores de 5 mm
IIIC	Ganglios con extensión extracapsular
Estadio V	Mayor profundidad en estructuras adyacentes (2 tercios superiores de uretra, 2 tercios superiores de vagina) u órganos a distancia
Estadio IVA	Uretra superior, vagina superior, mucosa vesical, mucosa rectal
Estadio IVB	Metástasis a distancia, incluyendo ganglio pelvianos

\* De acuerdo al estudio de 2009 de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).

La profundidad de la invasión tumoral se mide desde la unión estroma-epitelial de la papila dérmica más superficial adyacente al tumor hasta el punto más profundo de la invasión tumoral.

emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés), respectivamente.

**Carcinoma microinvasor.** Se denomina así a los tumores menores a 2 cm (T1) con invasión tumoral menor a 1 mm, sin compromiso de los espacios linfovaskulares y sin ganglios palpables sospechosos en las regiones inguinales. Estos tumores tienen menos de 1% de posibilidad de tener ganglios metastásicos (Tablas 70-2 y 70-3) y el tratamiento quirúrgico incluye la resección del tumor primario, pero no de los ganglios inguinales.

## TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer de vulva ha evolucionado en las últimas décadas hacia resecciones menos radicales, conservando las mismas posibilidades

de control local y cura. En la década de 1950, Stanley Way popularizó la resección en block de la vulva y de ambas zonas inguinales, logrando una gran mejoría en las posibilidades de cura, pero a expensas de una significativa morbilidad. Más tarde, se implementó el uso de incisiones separadas para la linfadenectomía inguinofemoral, lo cual facilitó el cierre de la herida, disminuyendo la tasa de complicaciones y acortando la estadía hospitalaria, sin detrimento en relación al control local y sobrevida; sin embargo, la tasa de complicaciones agudas y crónicas, incluyendo infección de herida operatoria (39%), linfoquistes inguinales (40%) y principalmente linfedema (30%), continúa siendo elevada.

Durante los últimos años el tratamiento quirúrgico del cáncer de vulva se ha convertido en un tratamiento individualizado, dependiendo del

**Tabla 70-2.** Metástasis ganglionares inguinofemorales en pacientes con infiltración tumoral menor o igual a 1 mm

Autor	N	Ganglios positivos (%)
Parker	19	0
Hofmann	24	0
Ross	17	0
Magrina	40	0*
Iversen	23	0
Homesley	38	1**
Total	161	1 (0,6)

\* Una paciente sufrió una recaída vulvar asociado a metástasis ganglionares a los 7 años de su primera cirugía. La metástasis ganglionar fue atribuida a la recurrencia vulvar y no al tumor inicial.

\*\* Una paciente con un tumor mayor a 2 cm (3,5 cm) presentó metástasis inguinal.

**Tabla 70-3.** Metástasis ganglionares inguinofemorales en relación a la profundidad de infiltración tumoral

Infiltración tumoral (mm)	N	Ganglios positivos (%)
≤ 1	38	2,6
2	56	8,9
3	59	18,6
4	68	30,9
5	57	33,3
> 5	286	47,9
Total	564	34,4

tamaño y localización de la lesión, utilizándose con mayor frecuencia la escisión local amplia y la hemivulvectomía con linfadenectomía inguinofemoral uni o bilateral. Más recientemente, el uso de ganglio centinela en un grupo seleccionado de pacientes con estadio precoz de cáncer de vulva ha logrado disminuir de modo significativo la tasa de complicaciones crónicas, manteniendo la misma efectividad oncológica que las pacientes tratadas con linfadenectomía inguinal.

### Tratamiento del tumor primario (vulvar)

**Vulvectomía radical y escisión local amplia.** La escisión local amplia involucra una resección profunda y amplia del tumor con márgenes quirúrgicos de al menos 1 centímetro. La incisión se extiende en profundidad hasta la aponeurosis del diafragma urogenital. La pieza quirúrgica se envía orientada al laboratorio de anatomía patológica con la idea de saber la distancia del tumor hacia cada uno de los márgenes. En el caso de los tumores T2, con extensión a las estructuras perineales adyacentes, es preferible una vulvectomía radical modificada, ya sea anterior o posterior, para facilitar la obtención de los márgenes apropiados. En el caso de tumores T3, es preferible el tratamiento neoadyuvante con radioterapia y quimioterapia, seguido de tratamiento individualizado en relación a la respuesta. Muchas pacientes tienen una respuesta completa o una lesión residual pequeña que puede ser resecada sin la necesidad de realizar una exanteración pelviana, permitiendo preservar el recto y la vejiga (Figura 70-3).

Las posibilidades de recurrencia local son muy bajas en pacientes con márgenes histopatológicos mayores o iguales a 8 mm, comparado con una recurrencia de hasta 50% entre las pacientes con márgenes menores a 8 mm. Se estima que los tejidos encojen 20% al ser fijados, previo al examen microscópico, por lo que desde el punto de vista quirúrgico se debe calcular un margen de al menos 1 cm. Al comienzo de la cirugía, los márgenes deseados deben marcarse con un lápiz alrededor del tumor, con la vulva en estado natural

**Figura 70-3.** Lesión residual después de una buena respuesta al tratamiento neoadyuvante con radioterapia y quimioterapia



y no bajo tensión. En caso de que el resultado de la anatomía patológica indique que los márgenes son menores a 8 mm, se debe realizar una nueva resección vulvar, a menos que la cicatriz se encuentre muy próxima al meato uretral, ano o clítoris, en cuyo caso se debe considerar la radioterapia adyuvante.

**Linfadenectomía inguinofemoral.** La linfadenectomía inguinofemoral es por ahora el tratamiento estándar en la evaluación de las metástasis inguinales, aunque el ganglio centinela ha ganado muchos adeptos en la última década. En las pacientes con tumores centrales localizados a menos de un centímetro de la línea media o que comprometen el clítoris, uretra, horquilla, cara interna de labios menores o glándulas de Bartholino, se debe realizar una linfadenectomía bilateral. En tumores laterales se efectúa una linfadenectomía homolateral y en caso de encontrarse metástasis

ganglionares se completa el tratamiento quirúrgico con una linfadenectomía contralateral.

El drenaje linfático de la vulva es hacia dos grupos ganglionares en la región inguinal: superficial y profundo. La mayoría de los eferentes linfáticos van a los ganglios superficiales (inguinales), situados alrededor del ligamento inguinal en su mitad interna y también alrededor del segmento proximal de la vena safena, en especial en la región en que esta pasa a través de la fascia cribiforme. Todos estos ganglios se localizan por encima de la fascia lata. El segundo grupo ganglionar, profundo o femoral, se localiza debajo de la fascia cribiforme, alrededor de la vena femoral. Este grupo consiste en solo 2 a 4 ganglios. La linfadenectomía debe incluir ambos grupos ganglionares, ya que aunque las metástasis a los ganglios profundos son poco comunes, las recurrencias inguinales son de mal pronóstico, y por lo habitual fatales.

La tasa de complicaciones crónicas de la linfadenectomía inguinofemoral es elevada, lo que ha llevado a diseñar un tratamiento individualizado del cáncer de vulva, el cual incluye linfadenectomía bilateral en tumores ubicados en la línea media y linfadenectomía unilateral en tumores laterales. Los tumores localizados más allá de 1 cm de una línea media imaginaria trazada en el centro de la vulva son considerados tumores laterales. Si bien en los estudios de mapeo linfático, una proporción importante de estos tumores laterales puede drenar a los ganglios inguinales de ambos lados, la posibilidad de tener ganglios metastásicos contralaterales en ausencia de metástasis en el mismo lado del tumor es rarísimo, menor de 1%. Por esto, es considerado aceptable la omisión de la linfadenectomía contralateral en tumores unilaterales ubicados más allá de 1 cm desde la línea media.

Considerando la elevada tasa de complicaciones crónicas de la linfadenectomía inguinal y la alta efectividad de la radioterapia adyuvante en pacientes con ganglios inguinales metastásicos el Grupo de Ginecología Oncológica, de Estados Unidos (GOG, por sus siglas en inglés), desarrolló

un estudio randomizado para evaluar si en pacientes sin ganglios sospechosos, la radioterapia inguinal podía sustituir a la linfadenectomía inguinal. Este estudio fue interrumpido en forma prematura después de haber randomizado solo 58 de los 300 pacientes contemplados debido a 5 (18%) recurrencias inguinales en el grupo irradiado comparado con ninguna en el grupo tratado con linfadenectomía. Este estudio concluyó que, a diferencia del cáncer de cuello uterino, la radioterapia por sí sola es menos efectiva que la cirugía en pacientes con estadio precoz. La radioterapia utilizada en este estudio ha sido criticada por usar una dosis inadecuada en el área donde se localizan los ganglios, ya que la dosis fue calculada a 3 cm de profundidad, lo que podía haber sido insuficiente en alrededor de la mitad de las pacientes.

**Ganglio centinela.** Un tercio aproximado de las pacientes candidatas a cirugía tienen ganglios metastásicos, por lo que dos tercios se someten a una linfadenectomía inguinal, con una elevada tasa de complicaciones, aunque sin ningún beneficio. Desafortunadamente no existe un test diagnóstico no invasivo que tenga una adecuada sensibilidad en identificar las metástasis ganglionares, en particular cuando estas son microscópicas, por lo que un procedimiento que tenga una menor tasa de complicaciones, pero que mantenga una sensibilidad adecuada es muy atractivo en esta enfermedad.

El ganglio centinela se define como el primer ganglio que drena el área en que se encuentra el tumor y sería representativo de toda esa área ganglionar, y de esta manera si el ganglio centinela no contiene células metastásicas ningún ganglio de esa región las tendría. De esta forma en las pacientes con ganglio centinela negativo se evitaría una linfadenectomía inguinal.

Las candidatas a este procedimiento son pacientes con tumores unifocales menores a 4 cm, sin ganglios inguinales sospechosos y sin cirugías vulvares previas que puedan haber alterado el drenaje linfático. Esta técnica requiere un entrenamiento adecuado y es recomendable

que los cirujanos hayan realizado al menos 10 procedimientos exitosos de ganglio centinela, seguido de una linfadenectomía inguinal sin falsos negativos antes de omitir la linfadenectomía inguinal y que realicen un mínimo de 3 o 4 casos por año.

El procedimiento incluye la inyección subcutánea de un radiocoloide (*tecnecio 99*) en cuatro cuadrantes alrededor del tumor entre 30 minutos a 24 horas previas a la cirugía, dependiendo del tamaño del radiocoloide. Alrededor de 30 minutos después de la inyección del radiocoloide se realiza una *linfogammagrafía* que ayudará a identificar el número y localización (uni o bilateral) del ganglio centinela. Después de la inducción de la anestesia se puede inyectar 4 ml de azul de isosulfan o azul patente en la misma localización en que fue inyectado el radiocoloide. Algunos centros usan ambas inyecciones en forma rutinaria; otros usan el azul solo si la *linfogammagrafía* no identifica un ganglio radiactivo. Con una sonda polar se identifica el área en que se encuentra el ganglio centinela y se marca con un lápiz para luego realizar una incisión cercana a esta área de 3 cm en la misma ubicación en que se realizaría la incisión para la linfadenectomía inguinal. El o los ganglios radiactivos o azules son removidos y enviados al laboratorio de anatomía patológica.

Por último, se mide la radiactividad del resto de la zona inguinal, y si esta es menor al 10% de la radiactividad del ganglio centinela se finaliza el procedimiento. No existe suficiente evidencia para recomendar el uso de biopsia intraoperatoria; la principal ventaja es que en caso de que el ganglio centinela contenga metástasis, se realiza en el mismo procedimiento la linfadenectomía inguinal bilateral, evitando un segundo procedimiento quirúrgico y el retraso de la radioterapia adyuvante. Por otro lado, existe cierta reticencia en relación a la pérdida de tejido ganglionar necesaria para realizar el examen patológico de ultrastaging que permite identificar las micrometástasis, el cual requiere múltiples cortes del ganglio para el examen con hematoxilina eosina y citoqueratina.

Los dos principales estudios de ganglio centinela han sido realizados en Holanda y Estados Unidos. En 2008, Van der Zee publicó un estudio prospectivo que incluyó 403 pacientes con tumores vulvares menores de 4 cm tratadas con vulvectomía y ganglio centinela, sin linfadenectomía inguinal. Con un seguimiento de 35 meses, la tasa de recurrencias inguinales entre las mujeres con ganglio centinela negativo fue de 2,3%, similar a la tasa de recurrencia histórica en pacientes sometidas a linfadenectomía inguinal. En el 2012, Levenback comparó el uso de ganglio centinela con el tratamiento estándar, la linfadenectomía inguinal, en 452 mujeres con tumores escamosos de entre 2 y 6 cm. La sensibilidad del ganglio centinela fue de 92% en general y de un 95% cuando se analizaron solo los tumores menores a 4 cm. Al omitir la linfadenectomía inguinal se reduce la tasa de complicaciones crónicas, como linfedema al 2% de los casos. Las pacientes con ganglios centinela positivo deben tratarse con una linfadenectomía inguinal bilateral, seguido en la mayoría de los casos de tratamiento adyuvante de radioterapia con o sin quimioterapia.

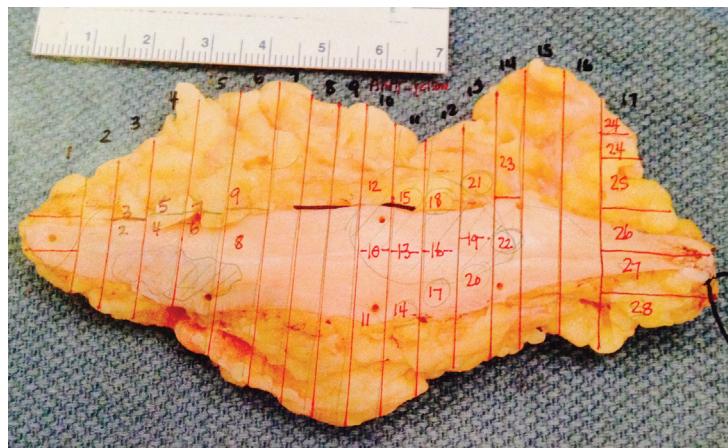
## Indicaciones de tratamiento adyuvante

**Radioterapia adyuvante local (vulvar).** En presencia de márgenes positivos o menores a 8 mm, la tasa de recurrencia local es significativa. La pieza de anatomía patológica se debe examinar para identificar el lugar en el que el margen es positivo o cercano para planificar una nueva resección vulvar (Figura 70-4). En el grupo de las pacientes en los que no es posible una nueva resección vulvar, como es el caso de tumores cercanos al ano o uretra, la radioterapia local está indicada para disminuir las recurrencias vulvares, en especial en el grupo de pacientes con márgenes positivos.

### Radioterapia adyuvante inguinal y pelviana.

Las metástasis ganglionares son el principal factor pronóstico en el cáncer de vulva. Como tratamiento inicial, en pacientes que son candidatas a cirugía, la radioterapia no debe reemplazar a la linfadenectomía inguinal, ya que esto se asocia a peor pronóstico con un incremento en las recurrencias y mortalidad. Así también, en pacientes con un ganglio centinela positivo, la

**Figura 70-4.** Tumor residual microscópico luego de tratamiento neoadyuvante



Análisis de un borde insuficiente superomedial y su importancia para planificar una nueva resección vulvar

recomendación es realizar una linfadenectomía inguinal bilateral, en vez de optar de inmediato por la radioterapia, porque en el 18% de los casos se encuentran ganglios metastásicos adicionales (no centinela) al realizar una linfadenectomía inguinal bilateral, y estas pacientes se beneficiarían de tener una linfadenectomía de modo previo a la radioterapia adyuvante.

La radioterapia adyuvante inguinal y pelviana se utiliza de manera estándar en las pacientes con factores reconocidos de mal pronóstico, incluyendo tener más de un ganglio inguinal metastásico, extensión ganglionar extracapsular y tamaño significativo de la metástasis ganglionar. En el único estudio randomizado en pacientes con ganglios inguinales positivos tratadas con radioterapia inguinal y pelviana o con linfadenectomía pelviana (sin radioterapia), se observó una significativa mejoría en la sobrevida en el grupo que recibió radioterapia (sobrevida de dos años de 68% versus 54%). Este estudio incluyó 114 pacientes y las diferencias en sobrevida fueron muy marcadas en el grupo de pacientes que tenían más de un ganglio inguinal metastásico o que tenían ganglios demasiado anormales (con extensión extracapsular o fijos a estructuras vecinas).

Lo que es más controversial es el tratamiento adyuvante de pacientes con un solo ganglio microscópico positivo. En el estudio randomizado descrito de forma previa, dentro de las 40 pacientes que tenían metástasis ocultas o microscópicas en solo un ganglio, la sobrevida fue similar con o sin radioterapia adyuvante. Aunque este estudio no fue diseñado con el tamaño muestral para calcular diferencias en este subgrupo de pacientes con mejor pronóstico, ha sentado la base para que se considere omitir la radioterapia adyuvante en pacientes con solo un ganglio microscópico positivo. Existe también la evidencia de algunos estudios retrospectivos que avalarían omitir el uso de radioterapia en pacientes con un ganglio microscópico positivo, como el estudio publicado por Paladini, en el que 26 pacientes fueron observadas sin tratamiento adyuvante, viéndose una muy buena sobrevida a cinco años de 86%.

Por otro lado, en un estudio retrospectivo reciente, que incluyó 491 pacientes con ganglios inguinales metastásicos, en el que la mitad de las pacientes recibieron radioterapia adyuvante (14% de ellas con quimioterapia concomitante), la sobrevida media fue significativamente mejor (67 versus 36 meses) en el grupo de pacientes que recibieron radioterapia, y este beneficio se observó independiente de si había uno o más ganglios metastásicos.

Asimismo, un estudio realizado con la base de datos del programa Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), de Estados Unidos, que incluyó 208 pacientes con cáncer de vulva y un solo ganglio metastásico, demostró una mejoría en el pronóstico en el grupo de pacientes tratadas con radioterapia adyuvante, aunque debido a la naturaleza de esta base de datos, el tamaño de la metástasis y la presencia de compromiso extracapsular no pudieron ser evaluados.

En conclusión, basado en la evidencia disponible, la radioterapia adyuvante inguinal y pelviana debe indicarse en pacientes con cáncer de vulva con más de un ganglio metastásico, con compromiso ganglionar extracapsular o con metástasis ganglionares de mayor tamaño. La indicación de radioterapia en pacientes con un ganglio microscópico positivo continúa siendo incierta.

El uso de quimioterapia concomitante con la radioterapia en pacientes con ganglios positivos ha sido ampliamente adaptado en muchos centros en Norteamérica basado en lo principal en la experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer de cuello uterino. De esta manera la droga con mayor frecuencia empleada es el cisplatino en forma semanal.

### **Tratamiento neoadyuvante de cáncer localmente avanzado**

El tratamiento neoadyuvante está indicado en el caso de pacientes sin metástasis a distancia, pero con tumores localizados en la línea media con compromiso de la uretra, ano o vejiga, y también en tumores fijos a los huesos pélvianos y en pacientes con metástasis inguinales con

compromiso de los vasos femorales. El objetivo es reducir el tamaño tumoral y hacerlo operable.

Como tratamiento neoadyuvante, existe mayor experiencia en el empleo de la radioterapia y quimioterapia concomitante. En el primer estudio prospectivo que incluyó la radioterapia más cisplatino y 5-fluouracilo en pacientes con enfermedad locorregional avanzada, la mitad de las pacientes lograron una respuesta clínica completa y 33% del total de pacientes tuvieron una respuesta clínica y patológica completa (biopsias negativas). En un estudio subsecuente que utilizó una combinación de radioterapia y cisplatino semanal como tratamiento neoadyuvante, 37 de los 58 pacientes (68%) tuvieron una respuesta clínica completa y la mitad de las pacientes tuvieron una respuesta patológica completa.

Las pacientes son examinadas entre 6 y 12 semanas después de finalizar el tratamiento neoadyuvante para decidir si es necesario realizar un tratamiento quirúrgico adicional. Se toman biopsias en las áreas en que se localizaba el tumor antes del tratamiento neoadyuvante en los casos de respuesta clínica completa.

En pacientes con respuesta clínica y patológica completa, no existe evidencia de que la resección vulvar del área en que se encontraba el tumor mejore la sobrevida, así es que la recomendación es el seguimiento.

Para pacientes con enfermedad persistente o progresiva después del tratamiento neoadyuvante, se procede con una resección quirúrgica si esta es posible en términos técnicos.

### Tratamiento del cáncer metastásico

Las pacientes con metástasis a distancia son en general tratadas con quimioterapia. Dentro de las pacientes con estadio IVB se encuentra el grupo con metástasis a los ganglios pélvicos, que pueden ser candidato a un manejo más intensivo con radioterapia y quimioterapia concomitante, aunque no existe evidencia para desaconsejar o avalar este tratamiento.

### Tratamiento del cáncer recurrente

Para decidir el tratamiento de una recurrencia de un cáncer de vulva es necesario considerar el estado general de la paciente, los tratamientos que ha recibido de manera previa y la ubicación de la recurrencia. Las recurrencias pueden ser clasificadas como locales (vulva), regionales (ganglios linfáticos) o distantes (hematógenas).

En pacientes con recurrencias locales, el tratamiento de elección es la resección tumoral. La radioterapia es empleada en tumores no resecables que no han recibido radioterapia con anterioridad.

En pacientes con recurrencias pélvicas o distantes, en nuestro centro les ofrecemos quimioterapia. Como no existen estudios prospectivos que hayan evaluado la respuesta tumoral a distintas drogas, en general se usa el mismo tratamiento que para el cáncer cervicouterino metastásico y en nuestro caso usamos la asociación de cisplatino y paclitaxol o carboplatino más paclitaxol.

### Lecturas recomendadas

- Coleman RL, Ali S, Levenback CF et al. Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. *Gynecologic Oncology*. 2013; 128: 155-159.
- Covens A RC, Kennedy EB, Vella E, Jimenez W, Le T. Sentinel Lymph Node Biopsy in Vulvar Cancer: Guideline Recommendations. <https://www.cancer.ca/reconca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=313084>. Cancer Care Ontario. 2014.
- De Sanjose S, Alemany L, Ordi J et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *European Journal of Cancer*. 2013; 49: 3450-3461.
- De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *International Journal of Cancer*. 2009; 124: 1626-3166.

- Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology*. 2013; 62: 161-175.
- Faul CM, Mirmow D, Huang Q, Gerszten K, Day R, Jones MW. Adjuvant radiation for vulvar carcinoma: improved local control. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1997; 38: 381-389.
- Hacker NF, Leuchter RS, Berek JS, Castaldo TW, Lagasse LD. Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate groin incisions. *Obstetrics and Gynecology*. 1981; 58: 574-579.
- Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, Hacker NF, Berek JS. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic Oncology*. 1990; 38: 309-314.
- Hoffman JS, Kumar NB, Morley GW. Microinvasive squamous carcinoma of the vulva: search for a definition. *Obstetrics and Gynecology*. 1983; 61: 615-618.
- Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A et al. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecologic Oncology*. 1993; 49: 279-283.
- Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Adcock L. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstetrics and Gynecology*. 1986; 68: 733-740.
- Iavazzo C, Fotiou S, Salakos N, Bakalianou K, Kondi-Pafiti A. HPV-related verrucous carcinoma of the vulva. A case report and literature review. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2011; 32: 680-681.
- Iversen T, Abeler V, Aalders J. Individualized treatment of stage I carcinoma of the vulva. *Obstetrics and Gynecology*. 1981; 57: 85-89.
- Jimenez W, Paszat L, Kupets R, Wilton A, Tinmouth J. Presumed previous human papillomavirus (HPV) related gynecological cancer in women diagnosed with anal cancer in the province of Ontario. *Gynecologic Oncology*. 2009; 114: 395-398.
- Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstetrics and Gynecology*. 2006; 107: 1018-1022.
- Kosary CL. Cancer of the vulva. In Ries LA, Young JL, Keel GE, editors. SEER survival monographs: cancer survival among adults: US SEER Program, 1988 [NIH Pub No 07-6215] Bethesda (MD): National Cancer Institute. 2007: 147-154.
- Lai J, Elleray R, Nordin A et al. Vulval cancer incidence, mortality and survival in England: age-related trends. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014; 121: 728-738; discussion 39.
- Lataifeh I, Nascimento MC, Nicklin JL, Perrin LC, Crandon AJ, Obermair A. Patterns of recurrence and disease-free survival in advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic Oncology*. 2004; 95: 701-705.
- Levenback CF, Ali S, Coleman RL et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30: 3786-3791.
- Magne N, Pacaut C, Auberdac P et al. Sarcoma of vulva, vagina and ovary. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2011; 25: 797-801.
- Magrina JF, Gonzalez-Bosquet J, Weaver AL et al. Squamous cell carcinoma of the vulva stage IA: long-term results. *Gynecologic Oncology*. 2000; 76: 24-27.
- Magrina JF, Webb MJ, Gaffey TA, Symmonds RE. Stage I squamous cell cancer of the vulva. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1979; 134: 453-459.
- Mahner S, Hilpert F, Lubbe D, Harter P. Impact of adjuvant therapy in lymph-node positive vulvar cancer: The AGO CARE 1 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30: abstr 5007.
- Mert I, Semaan A, Winer I, Morris RT, Ali-Fehmi R. Vulvar/vaginal melanoma: an updated surveillance epidemiology and end results database review, comparison with cutaneous melanoma and significance of racial disparities. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2013; 23: 1118-1125.
- Miller ES, Fairley JA, Neuburg M. Vulvar basal cell carcinoma. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*. 1997; 23: 207-209.
- Moore DH, Ali S, Koh WJ et al. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *Gynecologic Oncology*. 2012; 124: 529-533.
- Moore DH, Thomas GM, Montana GS, Saxon A, Gallup DG, Olt G. Preoperative chemoradiation for advanced

- vulvar cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 1998; 42: 79-85.
- Mulayim N, Foster Silver D, Tolgay Ocal I, Babalola E. Vulvar basal cell carcinoma: two unusual presentations and review of the literature. *Gynecologic Oncology.* 2002; 85: 532-537.
- Mulvany NJ, Rayoo M, Allen DG. Basal cell carcinoma of the vulva: a case series. *Pathology.* 2012; 44: 528-533.
- Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H et al. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *The Lancet Oncology.* 2010; 11: 646-652.
- Ouldamer L, Chraibi Z, Arbion F, Barillot I, Body G. Bartholin's gland carcinoma: epidemiology and therapeutic management. *Surgical Oncology.* 2013; 22: 117-122.
- Paladini D, Cross P, Lopes A, Monaghan JM. Prognostic significance of lymph node variables in squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer.* 1994; 74: 2491-2496.
- Parker RT, Duncan I, Rampone J, Creasman W. Operative management of early invasive epidermoid carcinoma of the vulva. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1975; 123: 349-355.
- Parthasarathy A, Cheung MK, Osann K et al. The benefit of adjuvant radiation therapy in single-node-positive squamous cell vulvar carcinoma. *Gynecologic Oncology.* 2006; 103: 1095-1099.
- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2009; 105: 103-104.
- Ragnarsson-Olding BK, Kanter-Lewensohn LR, Lagerlof B, Nilsson BR, Ringborg UK. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females: clinical observations and histopathologic features. *Cancer.* 1999; 86: 1273-1284.
- Ragnarsson-Olding BK, Nilsson BR, Kanter-Lewensohn LR, Lagerlof B, Ringborg UK. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females: predictors of survival. *Cancer.* 1999; 86: 1285-1293.
- Reade CJ, Jimenez W, O'Reilly D, Covens A. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: a health technology assessment for the Canadian health care context. *Journal of Obstetrics and Gynecology Canada.* 2012; 34: 1053-1065.
- Ross MJ, Ehrmann RL. Histologic prognosticators in stage I squamous cell carcinoma of the vulva. *Obstetrics and Gynecology.* 1987; 70: 774-784.
- Saraiya M, Watson M, Wu X et al. Incidence of in situ and invasive vulvar cancer in the US, 1998-2003. *Cancer.* 2008; 113: 2865-2872.
- Selman TJ, Luesley DM, Acheson N, Khan KS, Mann CH. A systematic review of the accuracy of diagnostic tests for inguinal lymph node status in vulvar cancer. *Gynecologic Oncology.* 2005; 99: 206-214.
- Society AC. *Cancer Facts and Figures 2014.* Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2014. <http://wwwcancerorg/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151pdf> 2014.
- Stehman FB, Bundy BN, Dvoretsky PM, Creasman WT. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstetrics and Gynecology.* 1992; 79: 490-497.
- Stehman FB, Bundy BN, Thomas G et al. Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 1992; 24: 389-396.
- Vallebuona Stagno C. Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile. Quinquenio 2003-2007. <http://epiminsalcl/epi/0notransmisibles/cancer/INFORME RPC CHILE 2003-2007, UNIDAD VENT, DEPTO EPIDEMIOLOGIA-MINSAL,13042012pdf> 2012.
- Van der Velden J, van Lindert AC, Lammes FB et al. Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. The impact on recurrence and survival. *Cancer.* 1995; 75: 2885-2890.
- Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2008; 26: 884-889.
- Way S. Carcinoma of the vulva. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1960; 79: 692-697.
- Wills A, Obermair A. A review of complications associated with the surgical treatment of vulvar cancer. *Gynecologic Oncology.* 2013; 131: 467-479.

# Capítulo 71

## CÁNCER DE VAGINA

ELISA ORLANDINI S. Y MAURICIO CUELLO F.

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de vagina primario representa 2-3% de las neoplasias malignas del tracto genital femenino. Es una enfermedad poco frecuente, aunque su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, con 0,69 casos aproximados por 100.000.

Las neoplasias vaginales metastásicas son más habituales que la neoplasia primaria. De hecho, 80% de las neoplasias vaginales son secundarias, lo más común es que sea del cuello uterino (32%), endometrio (18%), colon y recto (9%), ovario (6%) y vulva (6%). Los coriocarcinomas y cáncer endometriales dan metástasis a la vagina, mientras que los tumores de vejiga o recto invaden la vagina de manera directa.

### TUMORES VAGINALES PRIMARIOS

#### Epidemiología y factores de riesgo

Una en 100.000 mujeres será diagnosticada con cáncer *in situ* o invasor de vagina. La histología más común es el carcinoma escamoso (Tabla 71-1). La edad promedio de presentación es en torno a los 60 años. El cáncer escamoso es relativamente más común en la medida en que la mujer envejece.

La mayoría de los cánceres de vagina se relacionan con la infección por el virus del papiloma humano (VPH). El 50% de ellos se identifica VPH subtipo 16 o 18. Es por esto que comparte los mismos factores de riesgo que el cáncer

Tabla 71-1. Cáncer de vagina primario: histologías frecuentes

Tipo histológico	Número	Porcentaje
Cárcinoma escamoso	1,054	82.6%
Adenocarcinoma	123	9.6%
Melanoma	42	3.3%
Sarcoma	40	3.1%
Indiferenciado	8	0.6%
Células pequeñas	5	0.4%
Linfoma	4	0.3%
Total	1,277	100%

cervicouterino: múltiples parejas sexuales, edad precoz de inicio de actividad sexual y tabaquismo. Hay evidencia que sugiere que algunas lesiones intraepiteliales de alto grado tanto vulvares y vaginales derivan de una lesión monoclonal de enfermedad de alto grado o maligna cervical. Tener un diagnóstico previo de lesiones intraepiteliales (NIE) de alto grado cervicales confiere cuatro veces más riesgo de tener lesiones vaginales, y de hecho 30% de mujeres con cáncer de vagina primario tiene antecedente de lesiones premalignas o malignas cervicales.

El screening no es costo efectivo, dada la baja incidencia del cáncer de vagina primario. Por este motivo, solo se recomienda screening con citología y examen cuidado a mujeres con historia de lesiones intraepiteliales o cáncer invasor cervicouterino, ya que el riesgo de cáncer de vagina se mantiene hasta 25 años posterior al diagnóstico de la lesión cervical.

El 60% de las mujeres con cáncer de vagina tienen el antecedente de una histerectomía, pero al ajustarse por edad y enfermedad cervical previa, no hay un aumento de riesgo real en aquellas con histerectomía por causa benigna.

Por otra parte, el potencial maligno de las lesiones intraepiteliales vaginales (VAIN) no es claro. En estudios retrospectivos, solo 3-6%

progresa a cáncer invasor, con distintas modalidades de tratamiento. También se ha asociado la irritación local crónica con el uso de pesarios al cáncer de vagina.

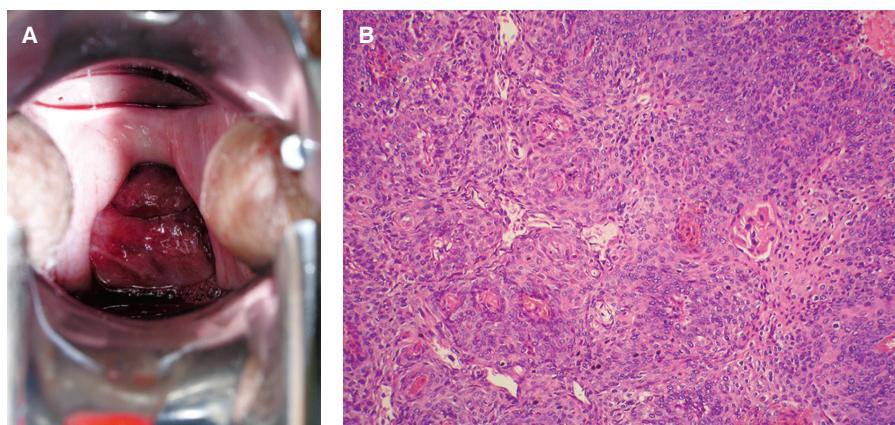
### Signos y síntomas

El sangrado vaginal y descarga vaginal indolora son los síntomas más frecuentes del cáncer de vagina. El sangrado en general es en la postmenopausia y puede ser postcoital. El 20% de las mujeres son asintomáticas y en el 15% se hace el diagnóstico como hallazgo del examen físico de un tumor vaginal o resultado de una citología alterada.

Otros síntomas se relacionan con la extensión local del tumor; por ejemplo, los tumores avanzados pueden producir una retención urinaria, espasmo vesical, hematuria y micción frecuente. Los tumores que se desarrollan hacia la pared vaginal posterior pueden producir síntomas rectales como tenesmo, constipación o rectorragia. El 5% experimenta dolor por extensión más allá de la vagina.

Estas lesiones en términos macroscópicos son por lo general exofíticas, pero igual pueden ser endofíticas. La ulceración en la superficie de la lesión es un signo más tardío (Figura 71-1).

**Figura 71-1.** Aspecto macroscópico (A) e histológico (B) de un carcinoma escamoso de la vagina



## Diagnóstico

Los elementos claves para el diagnóstico son el examen ginecológico, citología vaginal y biopsia vaginal.

La historia de neoplasias intraepiteliales vulvares o cervicales deben elevar la sospecha de cáncer vaginal primario.

Dentro del examen físico se realiza un examen vaginal completo. La mayoría de las lesiones comprometen la pared posterior del tercio superior de la vagina (50%), mientras que el 20% se desarrolla en el tercio medio y 30%, en el tercio distal. Si no se examina con precaución, se pueden pasar por alto las lesiones por ser tapadas con las hojas de espéculo.

La citología vaginal debe ser realizada, ya que como se mencionó de modo previo, entre el 15% y 20% se diagnostican de manera incidental.

La colposcopia vaginal es una herramienta valiosa cuando no se observan lesiones evidentes cuando la prueba de Papanicolaou está alterada o cuando hay sangrado genital inexplicable.

El diagnóstico definitivo por lo usual se hace con una biopsia vaginal dirigida con biótomas, orientada por colposcopia o por visión directa, que se puede realizar de forma ambulatoria en la consulta. Si hay estenosis vaginal, el examen se efectúa bajo anestesia para permitir una biopsia y estadificación adecuada.

En algunas pacientes con cáncer de vagina precoz, es necesario resecar toda la cúpula vaginal para una evaluación histológica adecuada. Por ejemplo, en las pacientes con hysterectomía previa, en las cuales el cierre de la cúpula vaginal puede sepultar parte del epitelio vaginal, una vaginectomía parcial con bisturí frío puede determinar un cáncer de vagina invasor oculto.

## Histopatología

**Cáncer escamoso.** Esta histología según lo mostrado en la Tabla 71-1, da cuenta de la gran mayoría de las neoplasias vaginales. Estos tumores pueden ser nodulares, ulcerados, indurados, exo o endofíticos. En términos histológicos, son

similares a los carcinomas escamosos de otros sitios, aunque el epitelio vaginal es más estable que el epitelio cervical que está en constante metaplasia y por esto es menos susceptible a virus oncogénicos (Figura 71-1).

**Adenocarcinoma.** Representa el 10% de las histologías y casi todos los casos de neoplasias vaginales primarios en mujeres de menos de 20 años. Aparecen a partir de áreas de adenosis vaginal, remanente de Wolff, glándulas periuretrales y focos de endometriosis. La variante de células claras es la más conocida, por su ocurrencia en mujeres expuestas a dietilbestrol (DES), y se presenta como un gran tumor polipoideo en la pared anterior de la vagina, 70% en etapa I. En general, son de buen pronóstico con tratamiento primario con radioterapia, cirugía o ambas.

**Sarcoma.** Los principales tipos de sarcomas vaginales son leiomiosarcoma, sarcoma del estroma endometrial, tumores müllerianos mixtos y rabdomiosarcomas. El más común es el rabdomiosarcoma embrionario o más conocido como sarcoma botrioides, que tiene un alto potencial de malignidad que se presenta en infancia (promedio de edad a los 3 años). Se observan como nódulos suaves que ocupan la vagina y muchas veces proyectan imitando un racimo de uvas. El pronóstico de esta entidad ha mejorado con el uso de terapia multimodal con quimioterapia, cirugía y radioterapia.

**Melanoma.** Son casos muy poco frecuentes, provienen de los melanocitos de la mucosa vaginal o de los focos de hiperplasia melanocítica atípica. Se presentan como un tumor negro-azul o negro-café, que puede estar ulcerado, a una edad promedio de 60 años, y el síntoma característico es el sangrado vaginal. Lo más habitual es que se ubiquen en el tercio distal de la pared anterior de la vagina. En general, los melanomas de la mucosa urogenital tienen un comportamiento agresivo y una alta tasa de falla y recurrencia, con una sobrevida a cinco años menor al 20%, siendo

**Tabla 71-2.** Clasificación de la etapa del cáncer de vagina, FIGO 2009 (porcentaje de distribución y sobrevida a 5 años)

Clasificación FIGO	Descripción	Distribución	Sobrevida a 5 años
Etapa I	Carcinoma limitado a pared vaginal	26%	74%
Etapa II	Carcinoma invade tejido subvaginal, sin comprometer pared pélvica	37%	53%
Etapa III	Carcinoma se extiende a la pared pélvica	24%	34%
Etapa IV	Tumor se extiende más allá de pelvis verdadera o compromete mucosa vaginal/rectal.	13%	15%
IV A	Tumor se extiende a mucosa vesical o rectal, o más allá de pelvis verdadera		
IV B	Diseminación a órganos a distancia		

la cirugía radical el pilar central del tratamiento para evitar recurrencias locales.

### Clasificación de la etapa

La Tabla 71-2 muestra la clasificación por etapa según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) del carcinoma vaginal. Esta se clasifica según los hallazgos al examen clínico, que incluye examen físico y eventualmente cistoscopía, proctoscopía, radiografía de tórax y radiografías de esqueleto. Otros estudios de imágenes no forman parte de la estadificación FIGO, pero el empleo de la tomografía computarizada, resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones de 18-fluoro deoxiglucosa (FDG-PET/CT) pueden ayudar a la planificación del tratamiento. En particular, la resonancia magnética tiene una alta capacidad para definir el tumor primario y su invasión hacia la mucosa vesical o rectal. El estadio no se altera según los hallazgos de las imágenes complementarias.

Como es difícil determinar la diseminación en el tejido subvaginal, es común que haya diferencias entre los evaluadores y esto explica en parte la amplia distribución en etapas precoces

y sus respectivas tasas de sobrevida. En el 75% aproximado de las pacientes se presenta en estadio II-IV. En la determinación de la etapa, puede estar indicado la biopsia o resección de ganglios sospechosos.

### Patrón de diseminación

La diseminación del cáncer de vagina puede ser:

- Extensión directa a tejidos, órganos adyacentes y eventualmente los huesos de la pelvis.
- Diseminación linfática a ganglios pélvicos o paraaórticos. El drenaje del tercio superior de la vagina se comparte con los del cuello uterino, drenando al inicio a los ganglios pélvicos y luego a los paraaórticos. En cambio, el tercio inferior de la vagina drena primero a los ganglios inguinofemorales y de modo secundario a los pélvicos. Las lesiones posteriores pueden comprometer los ganglios perirectales.
- La diseminación hematogena es tardía e involucra órganos a distancia como el pulmón, hígado y hueso.

## TRATAMIENTO

El cáncer de vagina era considerado incurable hasta finales de la década de 1930. Los casos se presentaban por lo común en etapas tardías y el desarrollo de la radioterapia era incipiente. Actualmente, con la radioterapia moderna, las tasas de cura, incluso en etapas avanzadas, son comparables a las del cáncer cervicouterino.

Hay una experiencia limitada en el manejo del cáncer de vagina, por su baja incidencia. De hecho, no existen estudios clínicos randomizados que definan el tratamiento.

Lo más importante es que el tratamiento debe ser individualizado, considerando la localización, el tamaño, la etapa como también factores psicosexuales, considerando los deseos de la paciente de mantener una vagina funcional.

### Cirugía primaria

La cirugía primaria tiene un rol limitado en las pacientes con cáncer de vagina, por la radicalidad que se necesita para obtener márgenes negativos, pero en casos seleccionados se pueden obtener resultados satisfactorios.

La cirugía es útil en los siguientes casos:

- **Mujeres en etapa I que compromete la parte posterosuperior de la vagina:** se pueden tratar con histerectomía radical, vaginectomía parcial y linfadenectomía pélvica bilateral. Si tiene historia de histerectomía previa, entonces se puede realizar una vaginectomía radical más linfadenectomía pélvica bilateral. La vagina puede ser reconstruida con posterioridad usando colon sigmoides. En una revisión de la literatura especializada, estos casos seleccionados tienen una sobrevida a cinco años de 77%, muchísimo más alta de aquellas tratadas con radioterapia en estadios más avanzados. Hay un reporte de cuatro mujeres en las que se preservó la fertilidad, seleccionando a mujeres menores de 40 años, con carcinoma escamoso etapa I confinadas al tercio superior de vagina. Se les realizó tumorrectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral,

con un seguimiento entre 9-51 meses en las cuales todas menstruaban, eran sexualmente activas y libres de enfermedad. Hay que considerar que el número es muy limitado y que debiera limitarse a lesiones pequeñas. En las mujeres con tumores de más de 2 a 3 cm se prefiere emplear la radioterapia (RT) a la cirugía, por la dificultad de obtener márgenes negativos. Al igual que las mujeres con lesiones de tercio medio o distal de la vagina, en las cuales por consideraciones anatómicas sería necesario realizar volvovaginectomía más disección inguinal, para obtener márgenes negativos y resultados oncológicos aceptables.

2. **Pacientes jóvenes que requieren radioterapia:** la laparotomía o laparoscopía pretratamiento permite la transposición ovárica, estadificación quirúrgica, así como la resección de ganglios mayores a 2 cm que ayudarán al control de la enfermedad con radioterapia posterior.
3. **Pacientes con enfermedad etapa IVA, en particular cuando hay presente una fistula vesicovaginal o rectovaginal:** la exanteración pélvica primaria puede ser una opción si son pacientes con buena *performance status* y tumores que no están fijos a la pared pélvica.
4. **Pacientes con recurrencia central posterior a radioterapia:** la resección quirúrgica casi siempre implica realizar una exanteración pélvica y esta es la única opción para este grupo de pacientes.

### Quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía radical

Hay reportes de casos de pacientes con etapa II FIGO, en las que se les trató con cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> más paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días por tres ciclos y posterior cirugía radical con histerectomía radical + vaginectomía radical + linfadenectomía pélvica y linfadenectomía inguinofemoral, si estaba comprometida el tercio externo de la vagina. Con seguimiento promedio

de 75 meses, 9 pacientes (82%) permanecieron sin evidencia de enfermedad.

## Radioterapia

La radioterapia es el tratamiento de elección para todas las pacientes, excepto a las que se listaron de manera previa. En la mayoría de los casos, la técnica incluye una combinación de radioterapia externa a dosis 40-50 Gy más braquiterapia intersticial o intracavitaria.

La radioterapia de tumores grandes debe primero incluir radioterapia externa para disminuir el volumen tumoral y tratar ganglios regionales e irá seguido de braquiterapia.

La radioterapia debe ser individualizada al tamaño tumoral, incluyendo margen tumoral, territorio de ganglios pélvicos, vagina, tejido paravaginal y ganglios inguinales, si el tumor está en la mitad distal de la vagina. Puede emplearse radioterapia de campo extendido si hay evidencia de compromiso de ganglios ilíacos comunes o paraaórticos, extrapolando lo conocido del tratamiento del cáncer cervicouterino.

Algunos estudios retrospectivos sugieren que se puede lograr el control local solo con braquiterapia en pacientes con enfermedad etapa I y II, aunque la tasa de recurrencia es entre 20% y 30% más alto de lo esperado para estas lesiones, por lo tanto casi siempre se indica la radiación externa también.

La parte más desafiante del tratamiento es aplicar una dosis elevada (boost) final sobre el tumor primario. Hay distintas técnicas que se pueden usar para dar radiación adicional minimizando la dosis a estructuras vecinas críticas. La mayoría de las veces se puede administrar con braquiterapia intracavitaria o intersticial. Si el útero está intacto y la lesión compromete la parte superior de la vagina, un tandem intrauterino y un aplicado vaginal pueden ser usados. En caso de histerectomía previa, se pueden irradiar con cilindros vaginales. La braquiterapia intersticial con agujas permite cubrir las lesiones que son más profundas. En el caso de los tumores fijos, masivos o que invaden el tabique rectovaginal o

vejiga, pueden ser tratados de modo más efectivo con radioterapia de intensidad modulada (IMRT, por sus siglas en inglés).

Hay una experiencia limitada en el uso de la quimiorradioterapia para el cáncer de vagina, aunque en muchos centros se utiliza de forma rutinaria esta combinación, homologando al manejo del cáncer cervicouterino. Por lo general, se administra cisplatino 35-40 mg/m<sup>2</sup>, el primer día de cada semana del tratamiento, con radioterapia externa.

## Complicaciones del tratamiento

La proximidad entre el recto, vagina, vejiga y uréter tiene como consecuencia una tasa de complicaciones mayores entre el 10% y 15%, tanto para el tratamiento quirúrgico como con la radioterapia.

En caso de tumores de gran volumen, es alto el riesgo de formación de una fistula vesical o intestinal, y son frecuentes la cistitis y proctitis por radiación, así como las estenosis vaginales y úlceras rectales.

En ocasiones se puede producir necrosis por radioterapia observada entre los 3-6 meses posterior al tratamiento, pero la estenosis y fibrosis de la vagina son las causas más comunes de disfunción sexual, presente hasta en 60% de los casos.

Las pacientes sexualmente activas deben ser educadas para mantener una actividad sexual regular, y si no lo son se recomienda el uso de dilatadores vaginales y los estrógenos tópicos.

## Pronóstico

La sobrevida general a cinco años del cáncer de vagina es de 52%, lo que refleja los desafíos que involucran el tratamiento de la enfermedad y el diagnóstico en etapas más avanzadas. En pacientes con enfermedad etapa 1, la tasa de sobrevida a cinco años es del 75% aproximado. La Tabla 71-2 muestra la sobrevida por etapa FIGO.

En los análisis multivariados, los únicos factores significativos son el tamaño tumoral (mayor o menor a 4 cm) y la etapa clínica.

La mayoría de las recurrencias son en la pelvis y para combatirla se recomienda la radioterapia de alta calidad, incluyendo braquiterapia y combinación de quimioterapia y radioterapia. La tasa de sobrevida a cinco años después de una recidiva es de tan solo el 12%.

Por último, se debe destacar que debido a la baja incidencia de esta enfermedad, todos los casos deberían ser derivados a un número limitado de centros de referencias terciarios para que sean manejadas por profesionales experimentados en las particularidades de esta enfermedad.

### Lecturas recomendadas

- Ali MM, Huang DT, Goplerud DR et al. Radiation alone for carcinoma of the vagina: variation in response related to the location of the primary tumor. *Cancer*. 1996; 77: 1934-1939.
- Ball HG, Berman ML. Management of primary vaginal carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1982; 14: 154-163.
- Beller U, Benedet J, Creasman W et al. Carcinoma of the vagina: 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006; 95(Suppl 1): S29-S42.
- Benedetti Panici P, Bellati F, Plotti F et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected by vaginal carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2008; 111: 307-311.
- Castle PE, Schiffman M, Bratti MC et al. A population-based study of vaginal human papillomavirus infection in hysterectomized women. *J Infect Dis*. 2004; 190: 458-467.
- Chyle V, Zagars GK, Wheeler JA et al. Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina: outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996; 35: 891-905.
- Cutillo G, Cignini P, Pizzi G et al. Conservative treatment of reproductive and sexual function in young woman with squamous carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol*. 2006; 103: 234-237.
- Dalrymple JL, Russell AH, Lee SW et al. Chemoradiation for primary invasive squamous carcinoma of the vagina. *Int J Gynecol Cancer*. 2004; 14: 110-117.
- Eddy GL, Marks RD, Miller MC et al. Primary invasive vaginal carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 165: 292-298.
- Frank SJ, Jhingran A, Levenback C et al. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 62: 138-147.
- Hellman K, Lundell M, Silfversward C et al. Clinical and histopathologic factors related to prognosis in primary squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Gynecol Cancer*. 2006; 16: 1201-1211.
- Herman JM, Homesley HD, Dignan MB. Is hysterectomy a risk factor for vaginal cancer? *JAMA*. 1986; 256: 601-603.
- Hiniker SM, Roux A, Murphy JD et al. Primary squamous cell carcinoma of the vagina: Prognostic factors, treatment patterns, and outcomes. *Gynecol Oncol*. 2013; 131: 380-385.
- Perez CA, Arneson AN, Dehner LP et al. Radiation therapy in carcinoma of the vagina. *Obstet Gynecol*. 1974; 44: 862-872.
- Pride GL, Buchler DA. Carcinoma of vagina 10 or more years following pelvic irradiation therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1977; 127: 513-517.
- Siegel R, Ma J, Zou Z et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014; 64: 9-29.
- Stock RG, Chen AS, Seski J. A 30-year experience in the management of primary carcinoma of the vagina: analysis of prognostic factors and treatment modalities. *Gynecol Oncol*. 1995; 56: 45-52.
- Stryker JA. Radiotherapy for vaginal carcinoma: a 23-year review. *Br J Radiol*. 2000; 73: 1200-1205.
- Sulak P, Barnhill D, Heller P et al. Nonsquamous cancer of the vagina. *Gynecol Oncol*. 1988; 29: 309-320.
- Tabata T, Takeshima N, Nishida H et al. Treatment failure in vaginal cancer. *Gynecol Oncol*. 2002; 84: 309-314.
- Tewari KS, Cappuccini F, Puthawala AA et al. Primary invasive carcinoma of the vagina: treatment with interstitial brachytherapy. *Cancer*. 2001; 91: 758-770.
- Tjalma WA, Monaghan JM, de Barros Lopes A et al. The role of surgery in invasive squamous carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol*. 2001; 81: 360-365.

## Capítulo 72

# TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL

OMAR NAZZAL N., EUGENIO SUAREZ P. Y RAÚL LARRAGUIBEL P.

El conocimiento que se tiene sobre la historia natural de la neoplasia cervical nos ha permitido establecer un manejo terapéutico racional y seguro.

El propósito final del tratamiento de la neoplasia intraepitelial (NIE) es evitar un cáncer invasor, lo que debe ser llevado a cabo generando la menor morbilidad y de la manera más costoefectiva. Está establecido que solo una fracción de las neoplasias intraepiteliales está destinada a transformarse en una lesión invasora y como cualquier procedimiento terapéutico invasivo puede asociarse a efectos adversos, el buen manejo de estas lesiones debe considerar la adecuada selección de aquellas mujeres con mayor riesgo de desarrollar un cáncer invasor. La selección debe considerar, entre otros factores, el grado de la neoplasia intraepitelial, su localización, extensión, deseo de fertilidad y la edad de la paciente.

El diagnóstico histológico de la neoplasia intraepitelial presenta variabilidad interobservador, es así que una proporción de NIE I pueden ser sobre diagnosticados en la práctica clínica diaria, como se comprobó en la investigación Ascus/Lsil Triage Study (ALTS), y la diferenciación entre NIE II y III puede ser equívoca, generando posibilidades de sobre tratamiento o seguimientos prolongados innecesarios. Por esto el manejo de estas lesiones es recomendable que sea realizado en centros especializados (Unidad de Patología Cervical) o por especialistas capacitados.

## PRINCIPIOS GENERALES

1. La elección del tratamiento se basa en un diagnóstico adecuado:
  - En la neoplasia intraepitelial de bajo grado, debe existir concordancia entre la citología y la histología, con una colposcopía satisfactoria.
  - Las neoplasias intraepiteliales 2 y 3, y el adenocarcinoma *in situ*, requieren para su confirmación del estudio histológico seriado, en un espécimen de conización (con asa o en frío). Esta es la forma apropiada de descartar una lesión invasora.
  - Se debe considerar que el diagnóstico de sospecha citológica, por sí solo, no justifica ni respalda una conducta terapéutica, aun existiendo patologías benignas concomitantes.
2. Factores a considerar para la elección del tratamiento:
  - De la lesión: diagnóstico histológico, grado, ubicación y extensión en superficie.
  - De la paciente: edad, deseos de fertilidad, adherencia al seguimiento y patología concomitante.

## PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS UTILIZADOS EN LAS NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES

**Seguimiento y vigilancia.** Consiste en la vigilancia activa de una neoplasia, empleando citología, colposcopia o tipificación viral.

Su uso está principalmente indicado para los casos de NIE I o aquellos de paciente portadora de NIE II/III con alguna causa médica que justifique diferir el tratamiento (embarazo, comorbilidades).

### Procedimientos ablativos o destructivos.

Pretenden destruir el epitelio afectado, reemplazándolo por uno nuevo de características normales:

- **Criocoagulación (N20):** ha sido muy difundido y tiene ventajas prácticas
- **Electrocoagulación:** en la actualidad está en desuso por sus desventajas comparativas
- **Vaporización con láser:** limitado por el costo del aparato

**Procedimientos escisionales.** Consisten en la resección de toda la zona de transformación y parte del canal cervical, en algunos casos. Su objetivo primario es la confirmación diagnóstica y con el estudio histológico seriado del cérvix se logra el diagnóstico definitivo del tipo y la extensión de la lesión. En la mayoría de los casos, estos procedimientos constituyen la terapia definitiva. Se debe tener presente que estos tratamientos podrían conllevar un aumento del riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer e incremento de la mortalidad perinatal en embarazos subsecuentes. Por esto su empleo debe ser llevado a cabo con racionalidad y suficiente evidencia médica en aquellas pacientes que presenten verdadera potencialidad de evolucionar hacia una lesión invasora.

- Biopsia escisional con asa radioquirúrgica (BEAR, LEEP, LLETZ, “cono con asa”)
- Conización quirúrgica o “en frío”
- Conización con láser

**Histerectomía.** Abdominal y vaginal.

## MANEJO CLÍNICO DE LA LESIÓN INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO: NIE I

Frente a esta entidad diagnóstica son necesarias algunas consideraciones:

Debe existir concordancia entre la sospecha citológica, el diagnóstico colposcópico y la histología, disminuyendo así el riesgo de subdiagnosticar una lesión de mayor grado. Los estudios de tipificación viral no constituyen a la fecha un aporte al manejo de estas lesiones, ya que por lo general demuestran gran dispersión en los tipos virales, siendo la mayoría de alto riesgo oncogénico

La NIE I representa la expresión de los cambios celulares asociados a la infección por el virus del papiloma humano, la que por lo habitual es transitoria y autolimitada, con una tasa cercana al 80% de regresión espontánea, en especial en adolescentes y mujeres jóvenes. Aun en aquellas NIE I persistentes, el riesgo de progresión es muy bajo y la mayoría de ellas al final regresarán. La Guía Clínica Nacional de Cáncer de Cuello Uterino, la de la Sociedad Estadounidense de Colposcopia y Patología Cervical y las guías europeas recomiendan el manejo observacional en mujeres con NIE I y una colposcopia satisfactoria. El manejo observacional considera el control colpocitológico cada 6 meses durante dos años. Algunos algoritmos incluyen la tipificación viral, y una tipificación viral negativa para el virus del papiloma humano de alto riesgo permite terminar el seguimiento.

Aquellas pacientes cuyo seguimiento en dos años muestra una persistencia de la NIE I citohistológica, con colposcopia satisfactoria y canal cervical negativo, pueden ser consideradas para un tratamiento ablativo (criocoagulación); y continuar con el seguimiento también es una conducta aceptable. Respecto al empleo de un procedimiento escisional en estos casos, el estudio *Bordeline and Other Low-grade Abnormal smears* (TOMBOLA) muestra con suficiente evidencia que su realización no incrementará de modo significativo los diagnósticos de NIE II o NIE III, si se le compara con el diagnóstico obtenido con

biopsias dirigidas, y realizado por especialistas capacitados. Esta conducta puede llevar a sobre tratamientos y morbilidad innecesarias. Una consideración especial requieren aquellos casos con diagnóstico histológico de NIE I endocervical, en los que se debe tener en cuenta el riesgo de una lesión mayor en el conducto.

La posibilidad de un tratamiento escisional se recomienda en caso de una biopsia de NIE I, en concomitancia con una citología que sugiere una lesión intraepitelial (LIE) de alto grado. Esta situación, llamada “disociación citohistológica”, requiere del estudio histológico seriado de la biopsia escisional para descartar o confirmar la duda citológica de una NIE II o III.

### Procedimiento (criocoagulación)

Previo al procedimiento se debe descartar la existencia de una gestación. Se recomienda realizarlo en el período postmenstrual, porque en dicho momento el cérvix está menos congestivo y se asegura la no coexistencia de un embarazo. Se procede a aplicar la criosonda más adecuada a la arquitectura del cérvix y congelar a presión óptima para el equipo, obteniendo una temperatura para la sonda de a lo menos -20°C. Para ello se requiere por comúnmente entre 3 y 5 minutos de aplicación, para tener un halo de congelación de 5 mm por fuera de la sonda, lo que garantiza entre 5 y 7 mm de profundidad. El fundamento de la técnica es congelar las células, las que al ser principalmente de contenido acuoso se expanden y rompen la membrana celular, generando la destrucción del tejido dañado y su reemplazo por uno sano. Este mismo hecho es el que explica la intensa hidrorrea que experimentan estas pacientes entre 7 y 12 días. Es recomendable el uso de antibióticos locales para evitar la sobreinfección de la escara.

### Manejo de la LIE de alto grado (NIE II y NIE III o carcinoma *in situ*)

El objetivo principal en el manejo de una lesión intraepitelial de alto grado es descartar la presencia de una lesión invasora. En la población

con este diagnóstico histológico, el riesgo de un carcinoma invasor subyacente puede alcanzar hasta el 7% en aquellos casos con examen colposcópico insatisfactorio. Es por esto que frente a un diagnóstico histológico, mediante una biopsia exo o endocervical, de NIE II o III (carcinoma *in situ*), debe realizarse el estudio histológico seriado de toda la zona de transformación y en algunos casos, de la parte inicial del canal cervical. El método que actualmente se prefiere es la biopsia escisional con asa (BEAR, LEEP, LLETZ o conización con asa), por ser un procedimiento seguro, económico y confiable respecto de la calidad del espécimen para estudio histológico, permitiendo preservar la anatomía y función del cérvix. Estas características lo han llevado a reemplazar, en la práctica en todas las situaciones, a la conización en frío o quirúrgica. Sin embargo, es necesario tener presente la morbilidad asociada, en específico el riesgo de parto prematuro y ruptura prematura de membranas.

### Situaciones especiales

**Embarazo.** El tratamiento de una lesión intraepitelial de alto grado no está justificado durante el embarazo. En este grupo se recomienda el seguimiento mediante citología y colposcopía cada 12 semanas. Debe realizarse una revaluación citocolpohistológica 6 semanas después del parto. No hay contraindicación para la resolución vaginal del parto.

**Adolescentes y mujeres jóvenes.** Si bien la Guía Clínica Nacional de cáncer de cuello uterino y las guías clínicas en países con programas organizados de prevención, no recomiendan el tamizaje en población menor de 21 años, es muy posible tener que enfrentar un diagnóstico citológico o histológico en estas pacientes. Ante una citología sugerente de una lesión intraepitelial de alto grado, siempre deberá efectuarse una colposcopía. Si la biopsia dirigida no demuestra NIE II o III, con un canal endocervical negativo, está indicado el control citocolposcópico cada 6 meses durante 2 años. Cuando el diagnóstico

histológico precisa una NIE II, la observación durante un lapso de 24 meses es de elección, siendo también aceptable su tratamiento, y este dependerá de la topografía, tamaño y localización de la lesión, pudiendo ser de tipo ablativo o escisional. Toda lesión histológica de NIE III deberá ser tratada y la elección de su tratamiento dependerá de los hallazgos colposcópicos y la histología del conducto cervical.

**Condiciones anatómicas.** Ante una paciente que por alteraciones de la anatomía vaginal o cervical, no es posible efectuar un procedimiento escisional, se debe contemplar la histerectomía para el diagnóstico definitivo y para un eventual tratamiento.

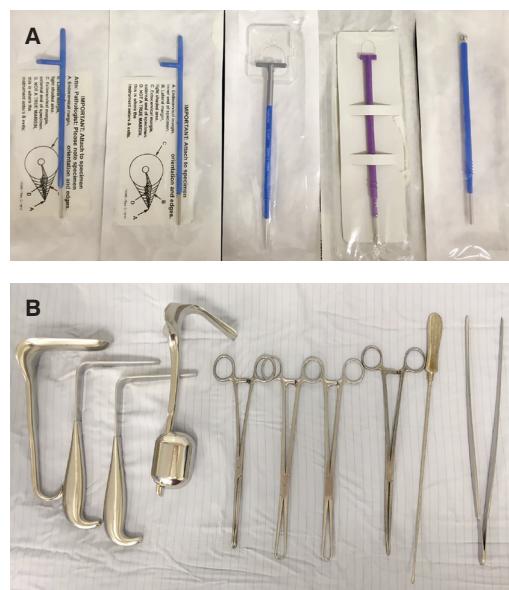
### Técnica del procedimiento escisional (BEAR)

**Equipos e insumos.** Sala de procedimientos en ambiente quirúrgico, con recurso de anestesista disponible. Equipo de radiofrecuencia (de elección) o en su defecto electrobisturí, con opción de mezcla corte/coagulación. Asas de escisión de diferentes medidas y electrodo de bola. Mesa quirúrgica e iluminación adecuada. Uso de instrumentos teflonados (espéculo y pinzas). Aspirador de humo (independiente o aspiración central). Vía venosa permeable y oxímetro (Figura 72-1).

Secuencia:

- Visualización óptima del cérvix.
- Asepsia cervicovaginal (solución de povidona).
- Anestesia y abalonamiento del cérvix: solución de lidocaína al 1%. Se inyectan 10 ml (en radios 2-5-7 y 10) intracervical. Para esta infiltración, considerar uso de extensor metálico entre la jeringa y una aguja 23.
- Ubicar la lesión bajo colposcopia o basarse en el informe colposcópico precisando la lesión. Puede también utilizarse tinción con lugol. Acorde con el tipo y extensión de la

**Figura 72-1. Asas y equipo (A) y bandeja con instrumentos (B)**



lesión o si hay compromiso endocervical, se elige las asas a emplear.

- Con mezcla de corte y coagulación (*blend*) y potencia regulada según equipo a emplear, se efectúa la escisión de la zona de transformación, de preferencia en un fragmento central cuneiforme o en varios, según anatomía del caso. La muestra de canal se obtiene con un asa de 10 mm (*cowboy hat*).
- Coagulación de puntos sangrantes y figuración del lecho y bordes.
- Aplicación de solución o pasta de Monsel (subsulfato férreo) a la zona cruenta.

### Complicaciones de los métodos escisionales:

#### 1. Conización en frío:

- Cervicorragias intra y postoperatorias
- Estenosis cervical
- Infecciones locales y pélvicas
- Fertilidad comprometida
- Distocia cervical en el parto (en conjunto alcanzan 5-12%)

## 2. Biopsia escisional (BEAR, LEEP o LLETZ):

- Complicaciones mayores: en conjunto 0,3-0,8%
  - Cervicorragia (que requiere hospitalización o transfusión): 0,1-0,5%
  - PIP agudo (ATO): tratamiento con hospitalización: 0,1-03%
  - Sospecha de lesión intestinal (incisión del fondo de saco vaginal) que requiera una laparotomía exploradora: 0,1%
- Complicaciones menores: en conjunto 1,2-2,5%
  - Cervicorragia intraoperatoria. Que requiere punto de sutura: 0,2-0,5%
  - Cervicorragia tardía leve. Se cohíbe con taponamiento ambulatorio: 0,5%
  - Infección local o pélvica leve. Solucionable con antibióticos y antiinflamatorios orales: 0,5-2%

## MANEJO DEL ADENOCARCINOMA IN SITU

El adenocarcinoma *in situ* (AIS) es una particular lesión preinvasora del cérvix, que tiene características biológicas y comportamiento clínico diferentes a su homólogo escamoso, razón por la cual su manejo diagnóstico y terapéutico difieren de aquel. Su incidencia es baja, con un incremento observado en los últimos 10 años de más o menos seis veces. Ocurre que el 2% aproximado del total de las lesiones intraepiteliales son adenocarcinoma *in situ*, en tanto el adenocarcinoma llega a ser entre 6% y 18% de las lesiones invasoras del cérvix. Esto permite suponer que la progresión hacia la condición glandular invasora es breve y que el diagnóstico de la etapa preinvasora, en muchos casos, no se alcanza a realizar. Su edad de aparición es en mujeres jóvenes, entre 29 y 35 años, y su velocidad de progresión, aunque no establecida, se piensa que es más rápida que la del carcinoma *in situ* escamoso.

Su diagnóstico, tanto la sospecha citológica como la impresión colposcópica, es técnicamente muy difícil, por cuanto la lesión del adenocarcinoma

*in situ* se encuentra en glándulas por debajo de la superficie de la zona de transformación. Así se entiende que sus manifestaciones en el frotis y en la colposcopía sean complicadas de detectar y su hallazgo histológico sea con frecuencia incidental, como lesión que coexiste con una intraepitelial escamosa. Su ubicación en el canal cervical es variable, a veces puede ser alta, pudiendo extenderse en este y con habitualidad tiene una distribución multifocal.

Siempre que se encuentre un adenocarcinoma *in situ* en una biopsia parcial o se sospeche por la citología o la colposcopía, deberá realizarse una biopsia escisional, con estudio histológico seriado, para establecer la exacta naturaleza y extensión de la lesión.

La evidencia actual apunta a que su manejo debe ser diseñado considerando algunos de los siguientes puntos:

- Los márgenes negativos de una biopsia escisional (LEEP o cono con asa) no dan seguridad respecto de una extirpación total de la lesión. Las cifras de persistencia/recurrencia postcono, en el adenocarcinoma *in situ*, son entre 0% y 9%.
- Una vez confirmado su diagnóstico, el tratamiento de elección es la histerectomía total.
- El deseo de preservar la fertilidad puede ser una situación que no sea infrecuente, dado el grupo etario de esta patología. En caso de bordes (+), debe repetirse el procedimiento escisional, seguido de un legrado del canal durante la intervención. Después de esta conducta conservadora, la paciente deberá permanecer en estricto seguimiento citocolpohistológico y de tipificación viral.

## HISTERECTOMÍA EN LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL

Este recurso de tratamiento quirúrgico está muy justificado en determinadas circunstancias definidas con claridad y validadas por la evidencia. Este planteamiento no debe ser terreno

de abusos ni tampoco justificación para realizar sobre tratamientos, conductas que sin considerar el real beneficio de la paciente, se observan en ocasiones en la práctica clínica. El análisis de cada situación y de sus propias variables será en último término lo determinante para tomar una decisión.

Algunas de las situaciones en que la histerectomía se presenta como una opción plenamente justificada:

- En la neoplasia intraepitelial residual comprobada en términos histológicos (lesión intraepitelial de alto grado), en paciente sin deseos de preservar su fertilidad. Una citología anormal por sí sola no es argumento suficiente. La técnica operatoria debe considerar incluir un mango vaginal en la exéresis.
- Cérvix anatómicamente “no conizable”. Es una situación que puede presentarse en pacientes con atrofia postmenopáusica o por sinequias cicatriciales. Se recomienda en lo posible, para estos casos, tener un estudio previo del canal cervical.
- El adenocarcinoma *in situ* tiene en la histerectomía su indicación de preferencia, pero el manejo conservador escisional es la excepción para aquellas pacientes que deseen futuros embarazos.
- Una patología uterina benigna (mioma, prolapso, pólipos, hiperplasia simple, etc.) que coexiste con una alteración citológica, no autoriza omitir el estudio completo de la alteración cervical presunta, antes de plantear cualquier tratamiento.

## Seguimiento postratamiento en la neoplasia intraepitelial

Una vez excluida la posibilidad de un cáncer invasor, todas las pacientes quedan en seguimiento, independiente del informe de los márgenes. Tres diferentes opciones son las más utilizadas: colposcopia, citología y tipificación viral. El uso conjunto de la citología y la colposcopia es lo más utilizado a través de tres controles citocoloscópicos

separados por cuatro a seis meses entre sí. Sin embargo, durante la última década el empleo de la tipificación viral ha demostrado en algunos estudios ser más predictivo para el diagnóstico de las recurrencias. El valor predictivo negativo de una citología y una tipificación viral negativa a los 6 meses postratamiento sería de 99%.

Si los controles resultan ser negativos, la paciente egresa con un informe para el centro referente, donde continuará con sus controles preventivos habituales. Por el contrario, cualquiera alteración que se pesquise durante el seguimiento generará una reevaluación completa de la situación.

Aquellas pacientes con márgenes quirúrgicos positivos concentran la mayoría de las recurrencias, aunque el 60% o más de ellas tendrán un seguimiento normal. Esto se explica tanto por un efecto inmunológico local como en la técnica misma de escisión con asa, en la cual se fulgura el lecho y los bordes luego de la escisión. Por ello es que el seguimiento colpocitológico es muy confiable y evita las histerectomías innecesarias con piezas operatorias sin lesión residual.

La persistencia de una lesión intraepitelial después de la escisión no significa una falla del procedimiento. El rol primordial de la BEAR es diagnóstico y solo lo incumple, si omite una invasión oculta o microscópica, pues la paciente queda subetapificada y recibe un tratamiento insuficiente. Después de una histerectomía, el control recomendado es anual, con citologías de la cúpula. El seguimiento a largo plazo muestra entre 1% y 7% de VAIN en pacientes histerectomizadas por neoplasia intraepitelial persistente.

Después de realizado un procedimiento ablativo o escisional (lesión intraepitelial de bajo o de alto grado), la paciente se controla:

- Durante el primer año: si los controles resultan ser negativos, la paciente egresa de la UPC con un informe para el consultorio referente, donde continuará con sus controles preventivos habituales.
- La reevaluación: se realiza frente a cualquiera alteración que se pesquise durante el seguimiento en la UPC.

- Interpretación de “bordes quirúrgicos (+) del cono”: se trata de un concepto heredado de la conización en frío, no aplicable a la terapia escisional con asa. En esta, la fulguración de los bordes y del lecho cambia el resultado final.
- El seguimiento colpocitológico es muy confiable y evita histerectomías innecesarias con piezas operatorias sin lesión residual.

En el embarazo, si la evaluación y los controles cercanos han descartado un proceso invasivo, el tratamiento de una neoplasia intraepitelial se posterga al puerperio tardío.

### Lecturas recomendadas

ACOG. Committee Opinion Cervical Cancer in Adolescents  
Obstet Gynecol August. 2010; 116 (2): 469-472.

ACOG. Practice Bulletin Clinical Guidelines for  
Obstetrician Gynecologists Management of Abnormal  
Cervical Cancer Screening Test Results and Cervical  
Cancer Precursors. Dec 2013; 140.

Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C et al. Perinatal mortality  
and other severe adverse pregnancy outcomes associated  
with treatment of cervical intraepithelial neoplasia:  
meta-analysis. BMJ. 2008; 337: a1284.

ASCUS-LSIL triage Study (ALTS) Group. Results of a  
randomized trial on the management of cytological  
interpretations of ASCUS. Am J Obstet Gynecol.  
2003; 188: 1383-1392.

Brummer O, Hollwitz B, Böhmer G et al. Human  
papillomavirus-type persistence patterns predict the  
clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia.  
Gynecol Oncol. 2006; 102: 517-522.

Minsal. Guía Clínica cáncer cuello uterino. 2010; www.  
minsal.cl

Guido R, Schiffman M, Salomon D et al. ASCUS-  
LSIL triage Study (ALTS) Group. Post colposcopy  
management strategies for women referred with  
low-grade squamous intraepithelial lesions or human  
papillomavirus DNA-positive atypical squamous cells  
of undetermined significance. A two-year prospective  
study. Am J Obstet Gynecol. 2003; 188: 1401-1405.

Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P et al. European  
guidelines for quality assurance in cervical cancer  
screening: recommendations for clinical management  
of abnormal cervical cytology. Part 1. Cytopathology.  
2008; 19: 342-354.

Kyrgiou M, Koliopoulos G & Martin-Hirsch P. Obstetrics  
outcomes after conservative treatment for intraepithelial  
or early invasive cervical lesions: systematic review and  
meta-analysis. Lancet. 2006; 367: 489-498.

Massad LS, Collins YC, Meyer PM. Biopsy correlates of  
abnormal cervical cytology classified using the Bethesda  
system. Gynecol Oncol. 2001; 82: 516-522.

Massad ST, Einstein M, Huh WK, Katki HA, Kinney  
WK et al. For the 2012 ASCCP Consensus Guidelines  
Conference Obstetric & Gynecology. April 2013; 121 (4).

Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP.  
Natural history of cervical squamous intraepithelial  
lesions: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 1998; 92:  
727-735.

Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ et al.  
Addition of high-risk HPV testing improves the  
current guidelines on follow-up after treatment for  
cervical intraepithelial neoplasia. Br J Cancer. 2001;  
84: 796-801.

Sherman ME, Schiffman M, Lorincz AT et al: Toward  
objective quality assurance in cervical cytopathology:  
correlation of cytopathologic diagnosis with detection  
of high-risk human papillomavirus types. Am J Clin  
Pathol. 1994, 102: 182-187.

TOMBOLA group et al. Biopsy and selective recall  
compared with immediate large loop excision in  
management of women with low grade abnormal  
cervical cytology referred for colposcopy: multicentre  
randomised controlled trial. BMJ. 2009; 339: B-2548.

Wright Jr TC, Massad LS, Dunton CJ et al. 2006 consensus  
guidelines for the management of women with cervical  
intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. J  
Low Genit Tract Dis. 2007; 11: 223-239.

Wright Jr TC, Massad ST, Dunton C, Spitzer M, Wilkinson  
EJ et al. 2006 Consensus Guidelines for the Management  
of Women With Cervical Intraepithelial Neoplasia  
or Adenocarcinoma in Situ. J Low Gen Tract Disea.  
2007; 11 (4): 223-239.

## Capítulo 73

# CÁNCER DE CUELLO UTERINO

ANDRÉS LEHUEDÉ M., NICANOR BARRENA M. Y MAURICIO CUELLO F.

### GENERALIDADES

En la actualidad se estima que cada año se producen alrededor de 528.000 casos nuevos y 266.000 muertes en el mundo atribuibles al cáncer de cuello uterino. De dicho total, 445.000 casos nuevos y 230.000 muertes se dan en países subdesarrollados o en vías de desarrollo. Esta entidad constituye el cuarto cáncer más frecuente en la mujer y representa el 12% aproximado de todos los cánceres que afectan a la mujer en países del Tercer Mundo. Desde principios del presente siglo, Chile consta con un registro poblacional de cáncer. Dicho registro se inició en tres regiones: Antofagasta, Biobío y de Los Ríos, y de los datos correspondientes al quinquenio 2003-2007, publicados el 2012, se ha estimado una incidencia de cáncer de cuello uterino de 14,6 x 100.000, lo cual lo ubica como el cuarto cáncer más recurrente que afecta a la mujer chilena. Basado en el último estudio estimativo realizado por el Instituto Nacional de Estadísticas (INE), se espera alrededor 1.000 casos nuevos anuales en nuestro país y poco más de 580 muertes por esta causa.

La edad de presentación promedio habitual para este cáncer se ubica entre la cuarta y quinta década de la vida, con un porcentaje no menor de casos diagnosticados en plena edad fértil: alrededor del 35%.

A través de los años, diversos factores fueron asociados con un mayor riesgo de desarrollar cáncer

de cuello uterino. Dentro de ellos se mencionan: inicio temprano de la actividad sexual, tener múltiples parejas sexuales (en particular si ellas a su vez tienen otras parejas sexuales), el antecedente de infecciones de transmisión sexual y el tabaquismo. Sin embargo, con el advenimiento y mejoría en las técnicas de la biología molecular, para todos ellos se logró establecer que la causa primaria, subyacente y necesaria, para la génesis de cáncer de cuello uterino es la adquisición e infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH).

En relación a la histología del cáncer de cuello uterino, entre 80% y 85% de los casos corresponden a carcinoma escamoso, 15% a adenocarcinoma, y el 3 a 5% corresponden a la variedad adenoescamosa. Junto a ellas existen formas menos comunes, tal es el caso del adenocarcinoma de células claras, carcinoma de células pequeñas (neuroendocrino), linfoma primario y el adenocarcinoma de desviación mínima o con cambios mínimos (este último no asociado a infección por virus del papiloma humano). En su conjunto, ellos representan menos de 2% del total de cánceres de cuello uterino. Finalmente, existen tumores metastásicos al cuello uterino de origen endometrial, mamario, digestivo, entre otros.

Los síntomas más comunes que nos deben hacer sospechar un cáncer de cuello uterino son: la presencia de sangrado genital anormal, el

sangrado postcoital o sinusorragia y la presencia de descarga o flujo vaginal persistente anormal. En estadios más avanzados de la enfermedad, las pacientes pueden presentar dolor pélvico o lumbar bajo (con o sin irradiación ciática), síntomas urinarios o digestivos bajos. Afortunadamente con la implementación efectiva de las estrategias de tamizaje (ejemplo, citología cervical o Papanicolaou) y control ginecológico periódico, para la mayoría de los casos el diagnóstico ahora se hace en estadio preinvasor o invasor temprano (aún sin síntomas). Para mayor detalle sobre las estrategias de tamizaje en cáncer de cuello uterino, se recomienda revisar el capítulo respectivo.

## VIRUS PAPILOMA Y CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Desde el descubrimiento de la asociación causal entre infección persistente por virus del papiloma humano y cáncer de cuello uterino, las estrategias de prevención, de diagnóstico y seguimiento han sufrido modificaciones sustantivas. Dentro de ellas, el desarrollo de nuevos métodos de tamizaje, incluyendo la pesquisa de ADN viral y el desarrollo de vacunas que protegen contra la adquisición de la infección por este virus.

Es importante señalar que la infección persistente por virus del papiloma humano no solo predispone al desarrollo de cáncer de cuello, sino también a otras neoplasias tanto benignas como malignas. Desde la perspectiva oncológica, este virus causa más del 5% de todos los cánceres, y la mayoría de ellos afectan a la mujer. Además del cáncer de cuello uterino, la infección es causa de cáncer de vulva, vagina, ano, pene y orofaríngeo. Sin embargo, el tumor que más refleja el modelo de oncogénesis por virus del papiloma humano es el de cuello uterino.

A la fecha, ha sido posible identificar más de cien genotipos virales, de los cuales al menos 14 se consideran como virus de alto riesgo, en particular los genotipos 16 y 18, los que en conjunto explican más de 70% de los casos de cáncer de cuello uterino.

La infección por virus del papiloma humano es muy frecuente, con una prevalencia estimada de alrededor del 30% en mujeres entre los 14 y 59 años. Se trata de una infección muy contagiosa, cuya principal vía de transmisión, en la mayoría de los casos, es la sexual, adquiriéndose de modo temprano tras el inicio de dicha actividad. Pese a ser altamente contagiosa, para la mayoría de los casos se tratará de una infección transitoria que no causará lesión. Así por tanto, la tasa de eliminación para esta infección se estima cercana al 90% dentro de los dos años de ocurrida la primoinfección. Tal como lo señalamos antes, la infección por virus del papiloma humano se debe a diferentes genotipos, tanto de alto como de bajo riesgo. Tal riesgo se relaciona con la infección persistente y la probabilidad de desarrollar cáncer de cuello uterino. Dentro de los virus de alto riesgo, se incluyen los ya mencionados genotipos 16 y 18, y los genotipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59. Existen otros genotipos virales de riesgo probable y otros caracterizados como de bajo riesgo, dentro de los cuales se incluyen los genotipos 6 y 11, por lo habitual causa de las verrugas anogenitales o condilomas.

El virus del papiloma humano es un virus pequeño y pertenece a la familia Papovaviridae. Su estructura se compone de una cápsula icosesaédrica de 72 capsómeros que da cubierta a una doble cadena de ADN circular de 8.000 pares aproximados de bases. Cada capsómero está formado por cinco proteínas L1 y una proteína L2. Para la replicación del virus del papiloma humano, se requiere de células epiteliales bien diferenciadas, es decir, de un epitelio maduro. Para que el virus infecte, debe existir una solución de continuidad en el epitelio del cuello, para que así este ingrese a las células constituyentes de la capa basal del epitelio.

El genoma viral puede dividirse en tresregiones:

1. Los genes E (*early*): implicados en la replicación viral (E1 y E2), control transcripcional de la expresión génica (E2) y en la regulación del ciclo celular (E6, E7, E1-E4, E5)

2. Los genes L (late): que codifican las proteínas de los capsómeros (L1 y L2)
3. La región URR: que no contiene genes propiamente tal, pero que cumple función en la regulación

En la fisiopatología de la infección por virus del papiloma humano hasta la génesis de una neoplasia de cuello uterino, existe participación de los genes *early* E6 y E7, los que actúan inhibiendo la actividad de los genes supresores p53 y retinoblastoma (Rb), de forma respectiva.

Así, la infección persistente por virus del papiloma humano puede dar origen a una lesión precursora o preinvasora, denominada neoplasia intraepitelial (NIE), que transita desde NIEI a NIEIII o carcinoma *in situ* (dependiendo de la magnitud del compromiso del epitelio), y que con el paso del tiempo, puede llegar a convertirse en un cáncer de cuello uterino propiamente tal, una vez producida la invasión de la membrana basal epitelial.

## ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

Gracias al conocimiento de la historia natural del cáncer de cuello uterino y el rol que tiene el virus del papiloma humano en su génesis, hoy es posible evitar la infección, interrumpir el daño y progresión natural que gatilla la infección persistente y evitar la aparición de un cáncer. Más aún, tales estrategias permiten pesquisar las lesiones ya presentes en estadio preinvasor o en estadios tempranos del cáncer, en los que la eficacia de las terapias existentes es alta y ofrecen curación o alta sobrevida.

Las estrategias de prevención incluyen tanto prevención primaria como secundaria. Para una revisión más detallada de las estrategias existentes, su indicación y uso, se refiere al capítulo respectivo sobre tamizaje. Sin embargo, en este capítulo brevemente describiremos las herramientas existentes. En cáncer de cuello contamos con estrategias de prevención en los tres niveles posibles:

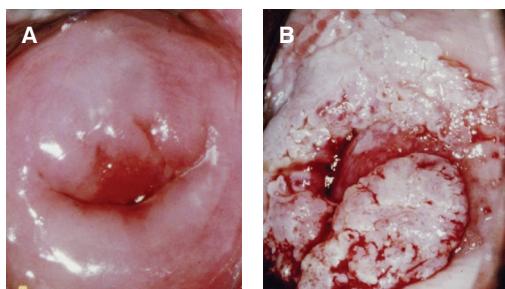
1. **Prevención primaria:** en la actualidad, además de realizar educación poblacional sobre esta enfermedad y sus factores de riesgo, la principal estrategia de prevención primaria es la vacunación contra el virus del papiloma humano. Dicha vacunación ha demostrado una capacidad cercana al ciento por ciento en reducir la incidencia de las lesiones precursoras de alto grado producidas por los genotipos virales contra los cuales la vacuna protege. Dichas vacunas ofrecerían asimismo una protección cruzada contra otros genotipos símiles. En la actualidad se cuenta con tres vacunas: una bivalente, llamada comercialmente Cervarix®, que protege contra la infección por genotipos 16 y 18; otra tetravalente, llamada Gardasil®, que protege contra los genotipos 16, 18 y además los genotipos 6 y 11, asociados a la condilomatosis; y la tercera, Gardasil Nanovalente®, recientemente aprobada por la FDA, y que cuenta con estudios de no inferioridad favorables frente a la forma tetravalente. Desde el 2014, la población chilena cuenta con un programa de vacunación, donde la forma tetravalente ha sido escogida, dirigido a todas las niñas de 9 años (cuarto básico). Junto a ello, existe la intención de implementar en el futuro mediato un programa de *catch up* a niñas no incluidas en el corte inicial del programa.

2. **Prevención secundaria (tamizaje):** esta estrategia corresponde al tamizaje de lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino, en particular lesiones de alto grado (NIE II/ III), que son susceptibles de tratamiento efectivo. Clásicamente la herramienta de elección ha sido la realización periódica de citología cervical con técnica de tinción de Papanicolau (tradicional o en fase líquida). Otras alternativas disponibles, en particular en países subdesarrollados, han sido el uso de la inspección visual directa con ácido acético (VIA) o con lugol (VILLA). Más reciente,

los programas de países desarrollados, en particular donde se cuenta con programas de vacunación, han introducido la detección de infección por virus del papiloma humano mediante PCR o captura híbrida, ya sea como primera línea de tamizaje o como complemento a la citología. Aquí cabe mencionar que toda paciente que presente un cuello sospechoso al examen clínico debe ser referida a colposcopia, una forma efectiva de tamizaje para lesiones invasoras iniciales, donde la citología puede ser a veces normal (Figura 73-1).

En relación a la citología cervical, esta tiene una sensibilidad cercana al 60% y una especificidad de alrededor de 93%. En nuestro país, el programa contempla su toma cada tres años a mujeres entre los 25 y 64 años.

**Figura 73-1.** Aspecto de un cuello uterino normal y un cuello sospechoso (con lesión por cáncer de cuello uterino exofítico)



A. Normal; B. Sospechoso (tumoral).

**3. Prevención terciaria (tratamiento):** aquí la principal estrategia corresponde al tratamiento oportuno de las lesiones precursoras del cuello uterino. Dicho tratamiento ha incluido el uso de crioterapia, conización con asa electroquirúrgica o láser, o con el cono frío. Para detalles del enfrentamiento de las lesiones precursoras, se refiere al capítulo respectivo.

## DIAGNÓSTICO Y ETAPIFICACIÓN

Una vez establecida la sospecha de un cáncer de cuello uterino, ya sea en una paciente asintomática con visión de un cuello sospechoso, un tamizaje positivo (ejemplo, citología alterada), o en una paciente sintomática (por sangrado genital anormal o sinusorragia), toda paciente debe ser referida a evaluación por un especialista en patología cervical, el que procederá a realizar una colposcopia (visualización del cuello uterino con magnificación bajo lupa y con uso de tinción, por lo habitual ácido acético al 3% o 5%) o a tomar una biopsia del cuello uterino para confirmar o descartar la existencia de la enfermedad. Dicha biopsia puede ser de un fragmento del cuello (exocervix o endocervix), donde se identifica una lesión acetoblanca o sospechosa, tomado en el mismo momento de la consulta o colposcopia, o bien el resultado de una biopsia mediante conización que involucra toda la circunferencia del cuello uterino (tanto de la porción exocervical como endocervical) cuando la enfermedad no es visible.

Desde 1954, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) se ha hecho cargo de dar directrices para el estudio y de unificar los criterios de etapificación de las neoplasias malignas que afectan el aparato genital femenino. Para el cáncer de cuello uterino, la etapificación es clínica. Ello ha permitido hacer accesible la etapificación correcta y optimizar los recursos diagnósticos y terapéuticos en países más pobres, donde esta patología es prevalente. Cabe señalar que la etapificación clínica ofrece hasta la fecha resultados terapéuticos globales similares si se compara con la etapificación quirúrgica. Dicha etapificación se realiza mediante un examen minucioso por parte de expertos, idealmente bajo anestesia, donde se somete a la paciente a un examen físico general en busca de evidencia de enfermedad extrapelviana (examen de ganglios cervicales, axilares, inguinales, examen cardiopulmonar, examen abdominal), y un examen dirigido de la pelvis, que incluye visualización directa mediante especuloscopía,

tacto bimanual tanto vaginal como rectovaginal, para así evaluar el tamaño tumoral, el compromiso de las estructuras vecinas (vagina, parametros). Junto al examen clínico, la etapificación contempla el uso de exámenes complementarios que permitan establecer la extensión de la enfermedad. Dentro de dichos exámenes se incluye la cistoscopía (compromiso vesical), rectoscopía (compromiso rectal) y radiografía de tórax (compromiso pulmonar). Si bien la estadificación es clínica y la evaluación ganglionar no cambia el estadio, las diferentes técnicas de imágenes son recomendadas para obtener una mayor información sobre las características de

la enfermedad: tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM), PET (tomografía con emisión de positrones), en particular del tumor primario, en situaciones especiales donde se requiere planificar o acomodar el tratamiento a las necesidades de una paciente particular; por ejemplo, aquella que desea preservar la fertilidad.

La Tabla 73-1 muestra la estadificación FIGO vigente desde el 2009 para el cáncer de cuello uterino. La Tabla 73-2 muestra el riesgo de compromiso ganglionar estadio por estadio. Cabe señalar, que siempre que haya dudas en asignar un caso entre dos estadios sucesivos, se optará por el inferior de ellos.

**Tabla 73-1. Estadificación del Cáncer de Cuello Uterino según FIGO (2009)**

Estadio I	Tumor Confinado al cuello uterino
Estadio IA	Invasión estromal diagnosticada por microscopía con invasión profunda $\leq$ 5 mm y extensión lateral $\leq$ 7 mm
Estadio IA1	Invasión estromal $\leq$ 3 mm en profundidad y $\leq$ 7 mm en extensión superficial
Estadio IA2	Invasión estromal $>$ 3 mm y $\leq$ 5 mm en profundidad y $\leq$ 7 mm en extensión superficial
Estadio IB	Lesión clínicamente visible limitada al cuello o cáncer preclínico mayor que IA
Estadio IB1	Lesión tumoral visible $\leq$ 4 cm
Estadio IB2	Lesión tumoral visible $>$ 4 cm
Estadio II	El tumor invade más allá del cuello, pero sin compromiso de la pared pelviana ni del tercio inferior de la vagina
Estadio IIA	Sin Invasión Parametrial
Estadio IIA1	Visible clínicamente $\leq$ 4 cm
Estadio IIA2	Visible clínicamente $>$ 4 cm
Estadio IIB	Con obvia invasión parametrial
Estadio III	El tumor se extiende a la pared pelviana y/o compromete el tercio inferior de la vagina y/o produce hidronefrosis o insuficiencia renal
Estadio IIIA	Tumor compromete tercio inferior de la vagina, sin compromiso de la pared pelviana
Estadio IIIB	Tumor se extiende hasta la pared pelviana y/o produce hidronefrosis o insuficiencia renal
Estadio IV	El tumor se extiende más allá de la pelvis verdadera o ha comprometido (confirmado por biopsia) la mucosa vesical o rectal
Estadio IVA	Compromiso de órganos vecinos
Estadio IVB	Compromiso a distancia

**Tabla 73-2.** Compromiso ganglionar y sobrevida por estadios del cáncer de cuello uterino

	Compromiso ganglionar	Sobrevida a 5 años
<b>Estadio IA</b>		93%
Estadio IA1	LVS (-):0, 5%, LVS (+): 5%	
Estadio IA2	6-8%	
<b>Estadio IB</b>		80%
Estadio IB1	pelviano (+) 8-20% periaórtico (+) 1-2%	
Estadio IB2	pelviano (+) 20-35% periaórtico (+) 6-7%	
<b>Estadio II</b>		
Estadio IIA		63%
Estadio IIA1	pelviano (+) 5-15% periaórtico (+) 1-2%	
Estadio IIA2	pelviano (+): 20-35% periaórtico (+) 12%	
Estadio IIB	periaórtico (+): 19 %	58%
<b>Estadio III</b>		
Estadio IIIA	periaórtico (+): 33%	35%
Estadio IIIB	periaórtico (+): 29%	32%
<b>Estadio IV</b>		
Estadio IVA	periaórtico (+): 30%	16%
Estadio IVB		15%

## TRATAMIENTO

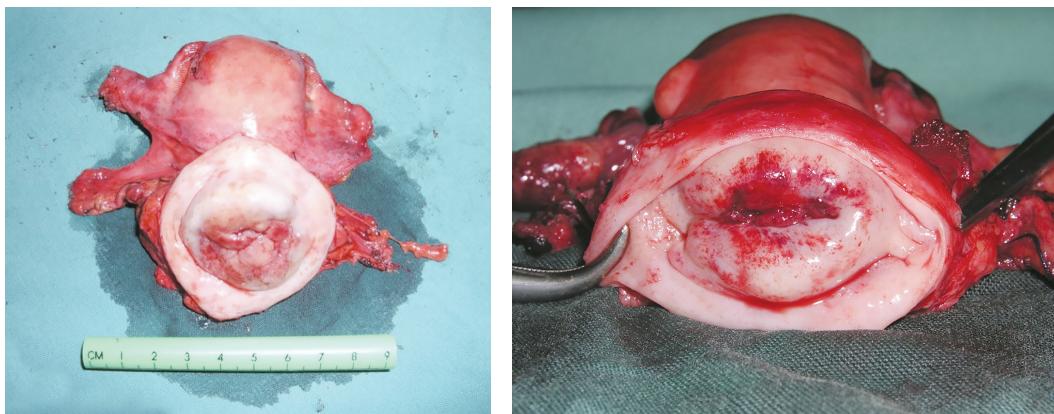
La modalidad terapéutica depende primariamente del estadio en que se encuentra la enfermedad. Otros factores que pueden influir en la elección de una modalidad por sobre otra son: el deseo de preservar la fertilidad, la exposición previa a tratamiento que limite su uso actual, la coexistencia de embarazo y comorbilidades médicas que contraindiquen el uso de una terapia específica.

A continuación resumimos los tratamientos de elección para cada estadio.

**Estadio IA1.** Para este estadio la modalidad terapéutica de elección es la cirugía. Este tratamiento

involucra la histerectomía total extrafascial, sin resección de parametros ni remoción de ganglios pelvianos, ya que el compromiso de dichas estructuras es en la práctica cero. En pacientes que deseen preservar la fertilidad, la conización con márgenes libres, en ausencia de compromiso linfovascular, es tratamiento seguro y suficiente. En presencia de compromiso linfovascular, el tratamiento debe ser el mismo del estadio IA2.

**Estadios IA2, IB1 y IIA1.** Para este grupo de pacientes, el tratamiento estándar, es la histerectomía radical (que incluye útero, parametros y un mango vaginal), asociada a linfadenectomía

**Figura 73-2.** Piezas quirúrgicas de histerectomía radical

La pieza incluye parametros y mango vaginal. En ambas se aprecia un tumor menor de 4 cm.

pelviana bilateral (Figura 73-2). Sin embargo, cabe señalar que algunos estudios anatomo-patológicos, en los que se ha analizado el compromiso parametrial, se ha establecido que en tumores menores de 2 cm este compromiso es inferior al 0,6%, por lo que la histerectomía extrafascial sin resección de parametros es una alternativa válida por considerar.

**Estadios IB2, IIA2, IIIA, IIIB e IVA.** El tratamiento de elección para este tipo de lesiones es la radioterapia con quimioterapia radiosensibilizante. La radioterapia se usa en forma convencional, es decir, radioterapia externa por cinco semanas, seguido de uno o dos ciclos de braquiterapia. Durante la terapia, se administra en forma semanal cisplatino.

La radioterapia pelviana puede ampliarse con un campo que abarque la zona de los ganglios periaórticos (radioterapia con campo extendido). Con el fin de definir de manera correcta la extensión del campo de radiación, en especial en tumores de gran volumen, es recomendable evaluar el territorio ganglionar mediante una tomografía computarizada o una tomografía con emisión de positrones)/computarizada. Si

alguno de dichos estudios sugiere compromiso ganglionar de la región periaórtica, es necesario incluir ese territorio en el área de tratamiento e idealmente confirmar en términos histológicos si el compromiso no es evidente. En aquellos casos en que existe compromiso ganglionar pelviano evidente y no así periaórtico, es recomendable realizar una linfadenectomía periaórtica, ya sea trans o extra peritoneal, para confirmar la presencia o ausencia del compromiso de dicha área. No es recomendable asumir que los ganglios están negativos mediante imágenes en esta situación, por el alto porcentaje de casos de falsos (-): cercano al 12%. Esto permite planificar y extender de modo adecuado el campo de tratamiento y evitar una toxicidad innecesaria a áreas eventualmente no comprometidas, sin que esto sea una demora que afecte al tratamiento definitivo.

**Estadio IVB.** En aquellos casos con enfermedad a distancia demostrada, el tratamiento está basado en el uso de quimioterapia con carboplatino, más paclitaxel, con o sin inclusión de bevacizumab (inmunoterapia con efecto antiangiogénico). Asimismo es posible realizar una radioterapia paliativa para el control local de los síntomas.

## SITUACIONES ESPECIALES

### Selección y tratamiento de pacientes con deseo de preservar la fertilidad

Para estadios iniciales (IA1, IA2, IB1) del cáncer de cuello uterino es posible ofrecer un tratamiento que permita preservar la fertilidad. Dependiendo del caso particular, existen distintas opciones. Sin embargo, es necesario enfatizar que la premisa que siempre debe regirnos es garantizar el mejor tratamiento posible a la paciente, sin comprometer las chances de éxito terapéutico ni comprometa la sobrevida.

En pacientes afectadas por un cáncer de cuello estadio IA1, sometidas a una conización con bordes libres, donde no existe compromiso de espacios linfovasculares, la probabilidad de presentar compromiso ganglionar o de que quede enfermedad residual es en la práctica nula. Por tanto se considera tratamiento suficiente y seguro. Solo debe garantizarse el seguimiento clínico y citológico periódico.

Para pacientes con un cáncer de cuello estadio IA1, cuyo enfrentamiento inicial fue la conización y donde se demostró un compromiso linfovascular o borde positivo endocervical, la alternativa terapéutica es la traquelectomía radical vaginal con linfadenectomía pelviana bilateral (Figura 73-3). Este procedimiento consiste en la resección del cuello remanente junto a un mango vaginal y tejido parametrial proximal. Algunos estudios recientes sugieren que para aquellos casos en estadio IA1, con bordes negativos donde solo existe compromiso linfovascular de la pieza, una alternativa más conservadora aún sería complementar únicamente con la realización de la linfadenectomía pelviana bilateral. Si esta es negativa, la paciente se considera tratada y puede quedar en seguimiento.

También son candidatas a traquelectomía radical vaginal las pacientes con cáncer de cuello uterino estadio IA2 o IB1, con tumor menor a 2 cm. En estos casos debe complementarse igual con linfadenectomía pelviana bilateral. Los estudios recientes han sugerido reemplazar, en estos casos, la linfadenectomía pelviana bilateral

**Figura 73-3.** Pieza quirúrgica de traquelectomía radical



La pieza incluye el cuello uterino, los parametros y mango vaginal.

por el uso del ganglio centinela para disminuir la morbilidad asociada.

Finalmente, en tumores de cuello uterino entre 2 y 4 cm, las alternativas que se plantean son el uso de la traquelectomía abdominal, asociada a linfadenectomía pelviana bilateral. El uso de quimioterapia neoadyuvante aún se considera de carácter experimental y por tanto no debe recomendarse como una alternativa segura.

### Indicaciones de radioterapia postoperatoria

En cáncer de cuello uterino no es infrecuente que las pacientes consideradas de manera primaria como buenas candidatas a cirugía, luego sea necesario indicar radioterapia postoperatoria.

Esta modalidad terapéutica se indica en aquellos casos donde el análisis anatomo-patológico revela factores de riesgo de recurrencia, empobreciendo el pronóstico. Se necesita un criterio mayor: compromiso parametrial, bordes positivos o al menos un ganglio pelviano positivo, o dos menores: tamaño tumoral mayor de 4 cm, invasión profunda del estroma cervical o espacios linfovasculares comprometidos, para que dicha indicación se justifique.

Además de este grupo, la radioterapia postoperatoria se indica a aquellos casos de cáncer de

cuello uterino incidental, donde se realizó una histerectomía por causa aparentemente benigna, y en que el análisis anatómo-patológica reveló la presencia de un cáncer. No constituyen indicación de radioterapia postoperatoria los cánceres microinvasores incidentales (estadio IA1), sin compromiso linfovascular, quienes se consideran tratadas solo con la histerectomía.

### Cáncer de cuello uterino recurrente

Para paciente con recidiva pelviana exclusiva, sometidas previamente a cirugía, la alternativa será la radioquimioterapia.

Aquellas pacientes que desarrollan una recidiva central, única, confinada a la pelvis, posterior a la radioterapia, y en las cuales se descarta la presencia de enfermedad a distancia mediante imágenes (TC, RM, PET/TC), son candidatas eventuales a una cirugía de salvataje, con intención curativa, la exanteración pelviana. Esta puede ser total (cuando incluye tumor, vagina, vejiga y recto), anterior (si además del tumor y vagina incluye vejiga) o posterior (cuando incluye recto), supra o transelevadores, dependiendo del compromiso de los órganos vecinos. El éxito de una exanteración, o sea, la curación, es cercana al 50%.

Para aquellos casos de recidiva pelviana lateral posterior a radioterapia, en la mayoría de los casos, no existirá alternativa quirúrgica posible. En situaciones excepcionales, dada su alta morbilidad, podrá plantearse una exanteración pelviana lateralmente extendida, conocida como LEER. Todos los demás casos en los que exista enfermedad recurrente, ya sea con compromiso pelviano lateral extenso (hasta tabla ósea) o con metástasis fuera de la pelvis, no son susceptibles de ser curados. En estos la indicación es la quimioterapia paliativa, asociada o no a bevacizumab.

En pacientes con recidivas localizadas extrapelvianas (por ejemplo, metástasis ósea en columna lumbar), es posible indicar radioterapia paliativa para el manejo del dolor y quimioterapia.

En toda paciente con enfermedad recurrente, siempre debe ofrecerse la alternativa de iniciar

de modo oportuno el apoyo multidisciplinario de cuidados paliativos.

### Cáncer de cuello uterino durante el embarazo

En la actualidad, producto de la postergación del primer embarazo, no es infrecuente que nos veamos enfrentados a casos de mujeres embarazadas afectadas por un cáncer. Dentro de los más comunes está el cáncer de cuello uterino. Su incidencia se estima entre 0,5 y 1 por 10.000 embarazos. Su pesquisa y diagnóstico se debe realizar de la misma manera que en pacientes no embarazadas y enfatizar que en el embarazo no hay contraindicación para realizar una citología cervical o una colposcopía. La biopsia o la conización solo deben realizarse cuando hay sospecha de una lesión invasora, por el mayor riesgo de sangrado cervical durante la gestación.

Una vez confirmado el diagnóstico, el tratamiento dependerá del estadio en que se encuentre la enfermedad, del momento de la gestación donde se hace el diagnóstico y de los deseos de la paciente. A modo de ejemplo, si la paciente presenta un cáncer en estadio temprano, considerado candidato a cirugía fuera del embarazo, diagnosticado durante el primer trimestre, y donde la paciente desea privilegiar su tratamiento, entonces es indicada la histerectomía radical con linfadenectomía pelviana bilateral con feto *in situ*. Si se trata de un cáncer con indicación de radioquimioterapia, esta se prescribe teniendo como consecuencia la ocurrencia de aborto de la gestación. Si la paciente desea preservar su embarazo y ofrecerle chances de sobrevida, entonces se privilegiará un tratamiento que permita detener la progresión de la enfermedad. Tal es el caso de la quimioterapia administrada a partir del segundo trimestre. Alcanzada la viabilidad fetal segura (alrededor de las 36 semanas), se realizará la interrupción del embarazo y se completará el tratamiento del cáncer. Esto puede conllevar la realización de una cesárea, seguida de histerectomía radical con linfadenectomía pelviana bilateral o la administración de radioterapia pelviana

postparto. En aquellos casos de cáncer en estadio temprano, en que se haga el diagnóstico cercano a la viabilidad fetal y donde el tiempo de espera no supere las 12 semanas, es posible diferir el tratamiento al postparto.

## PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

En general, la sobrevida depende del estadio en que se haga el diagnóstico y de la administración oportuna y de calidad del tratamiento correcto. Afortunadamente, gracias a la inclusión del tamizaje generalizado, hoy es posible diagnosticar de manera cada vez más frecuente el cáncer de cuello uterino en estadios precoces y curables. En la Tabla 73-2, se muestra la sobrevida esperada a cinco años estratificada por estadios.

En relación al seguimiento, este es en lo fundamental clínico (interrogatorio sobre síntomas y examen físico) e incluye la toma periódica y de por vida de citología cervical. La solicitud de exámenes radiológicos que complementen la evaluación clínica se justifica ante la pesquisa de síntomas que sugieran recurrencia. Los intervalos de dicho seguimiento están supeditados a la disponibilidad del centro donde se hagan. En general, se recomienda controles más frecuentes los dos primeros años, período en el cual se concentran la mayoría de las recurrencias.

### Lecturas recomendadas

Departamento de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales. Ministerio de Salud, Chile. Consultado el 26 de agosto de 2015: <http://www.deis.cl/>

Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. JCO August 20, 2013 vol. 31no. 24 3026-3033.

Green J, Kirwan J, Jayne Tierney J, Vale C, Symonds P et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005, Issue 3. Art. No.: CD002225. DOI: 10.1002/14651858.CD002225.pub2.

Guía Clínica AUGE cáncer cervicouterino. Consultado el 26 de agosto de 2015: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/720bfef91e9d2ede04001011f010ff2.pdf>  
[http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx) (Consultado el 26 de agosto de 2015).

Instituto Nacional de Estadísticas. Consultado el 26 de agosto de 2015: [http://www.ine.cl/canales/menu/publicaciones/calendario\\_de\\_publicaciones/pdf/completa\\_vitales\\_2012.pdf](http://www.ine.cl/canales/menu/publicaciones/calendario_de_publicaciones/pdf/completa_vitales_2012.pdf)

Ministerio de Salud de Chile. Consultado el 26 de agosto de 2015: <http://epi.minsal.cl/epi/0notransmisibles/cancer/INFORME%20RPC%20CHILE%202003-2007,%20UNIDAD%20VENT,%20DEPTO.EPIDEMIOLOGIA-MINSAL,13.04.2012.pdf>

NCCN Guidelines Version 2.2015 Cervical Cancer. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2009 May; 105 (2):103-104.

Plante M. Evolution in fertility-preserving options for early-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2013; 23: 982-989.

Ramírez PT, Pareja R, Rendón GJ, Millan C, Frumovitz M et al. Management of low-risk early-stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? Gynecologic Oncology. 2014; 132: 254-259.

Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. Am J Clin Pathol. 2012; 137: 516-542.

Tewari K, Sill M, Long H, Penson R, Huang H et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014; 370: 734-743.

## Capítulo 74

# CÁNCER DE ENDOMETRIO

ANDRÉS LEHUEDÉ M., NICANOR BARRENA M. Y MAURICIO CUELLO F.

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio es una de las neoplasias más frecuentes que afecta a la mujer. Su incidencia varía en diferentes regiones, dependiendo de los estilos de vida que imperan en la zona, y en particular presentan una mayor incidencia aquellos lugares donde existe alta prevalencia de sedentarismo y obesidad. Es así como el cáncer de endometrio constituye la neoplasia del tracto genital femenino con mayor incidencia en los países desarrollados. En el mundo se estima una incidencia de  $9,1 \times 100.000$  mujeres. La variabilidad entre países o regiones se ejemplifica comparando la mayor incidencia en países desarrollados:  $26,2 \times 100.000$  mujeres, la cual contrasta con la más baja observada en países menos desarrollados:  $5,3 \times 100.000$  mujeres. La mortalidad estimada para esta neoplasia en el mundo es de  $2,2 \times 100.000$  mujeres; alcanzando en países desarrollados la tasa de  $5,4 \times 100.000$  mujeres y en los menos desarrollados de  $1,5 \times 100.000$  mujeres. A modo de ejemplo de los países desarrollados, en Estados Unidos se esperaban 54.870 nuevos casos para el 2015, con 10.170 muertes aproximadas en el mismo período. Ello ubica al cáncer de endometrio en el cuarto lugar de incidencia y el séptimo lugar dentro de las causas de muerte por cáncer en dicho país. Para Chile, su incidencia se estima en  $7,4 \times 100.000$  mujeres y la mortalidad en  $2,7 \times 100.000$  mujeres.

### FORMAS DE PRESENTACIÓN, FACTORES DE RIESGO E HISTOLOGÍA

Este cáncer se diagnóstica con mayor frecuencia en la postmenopausia. La edad más común de presentación oscila entre los 45 y 74 años, con un promedio de 62 años.

Tal como lo señalamos al comienzo del capítulo, la mayoría de los casos se diagnostican en estadio precoz, producto de una consulta por sangrado uterino anormal o metrorragia. Otras formas de presentación incluyen la aparición de descarga vaginal anormal o dolor pélvico.

Dentro de los factores de riesgo predisponentes a su desarrollo, el más importante es la exposición a niveles altos de estrógenos en ausencia de oposición progestagénica adecuada. Una condición donde existe un desbalance hormonal de este tipo es la obesidad. En esta condición existe una exposición prolongada a niveles más altos de estrógenos, debido a la producción periférica de estrona. A mayor índice de masa corporal (IMC), mayor es el riesgo, triplicándose cuando este es mayor de 25. Similar desbalance puede inducirse iatrogénicamente cuando se administra o indica terapia hormonal de reemplazo con estrógenos, de manera crónica y sin oposición de progesterona, en pacientes que conservan su útero. Otros factores que aumentan el riesgo de desarrollar esta neoplasia son la nuliparidad, la menarquia precoz, la menopausia tardía, el uso de

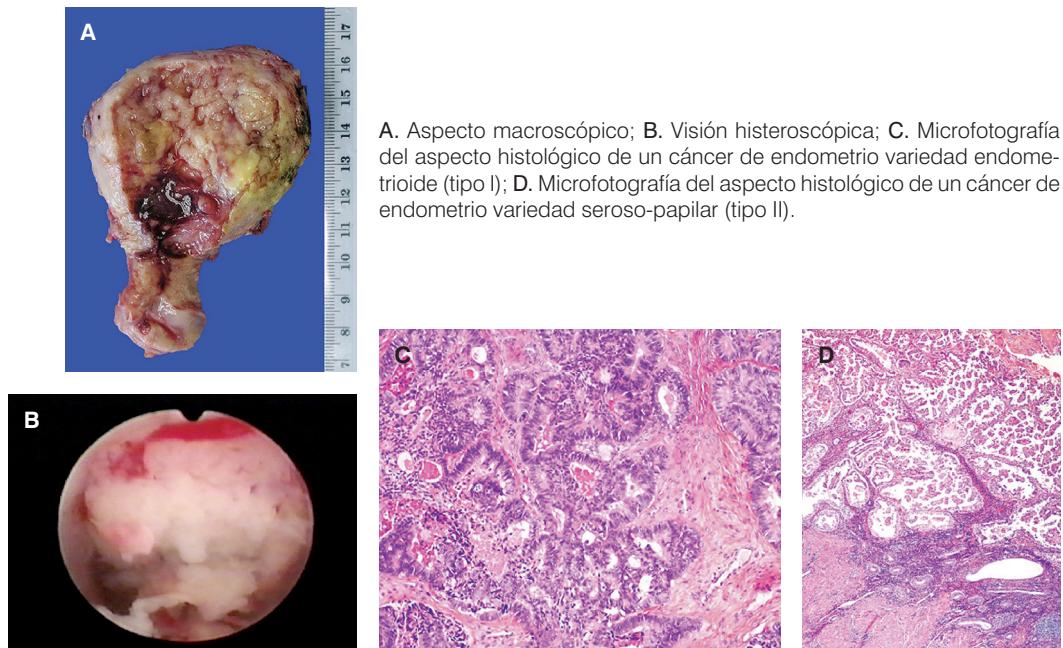
modulares selectivos del receptor de estrógenos (ejemplo, tamoxifeno), la presencia de diabetes mellitus y la hipertensión arterial. A diferencia de otras neoplasias hormonodependientes, el uso de anticonceptivos orales otorgaría un efecto protector.

Aunque la mayoría de las veces el cáncer de endometrio es de ocurrencia esporádica, existen casos ligados a una predisposición genética. El síndrome genético con más habitualidad asociado a un mayor riesgo de cáncer de endometrio es el síndrome de Lynch II o síndrome hereditario de cáncer colorrectal no poliposo (HNPCC). Se trata de un síndrome autosómico dominante donde existen mutaciones hereditarias de los genes encargados de la reparación del ADN mal apareado (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*). Una característica que debe hacer sospechar su existencia es aquel cáncer de endometrio que se presenta en mujeres jóvenes o donde existen otros casos en la familia diagnosticados a edad

temprana. Frente al estatus de portador de mutaciones en estos genes, la probabilidad de desarrollar cáncer alcanza 60%.

Tradicionalmente dentro de la clasificación histológica se ha reconocido la existencia de dos variantes fenotípicas con distinta histología, patrón de mutaciones y pronóstico clínico. La variante tipo I, la más común, que incluye más del 80% de los casos y que corresponde a la histología adenocarcinoma endometrioides. Se trata de una variante histológica por lo habitual bien diferenciada, de diagnóstico usualmente en estadio precoz (70% a 75% confinados al útero) y de comportamiento menos agresivo. La segunda, menos frecuente, llamada tipo II, en la que se incluyen las histologías de alto riesgo o desfavorables: carcinoma seroso papilar, de células claras y carcinosarcoma uterino. Esta variante si bien aporta menos del 20% del total de casos, es fuente de más del 50% de las muertes asociadas a cáncer de endometrio (Figura 74-1).

**Figura 74-1.** Cáncer de endometrio



A continuación resumimos las características más relevantes de cada variante:

**Tipo I.** Su génesis depende de la exposición crónica a niveles altos de estrógenos sin oposición adecuada de progesterona. Es la variante donde los factores de riesgo adquieren mayor relevancia (ejemplo, obesidad). Su lesión precursora es la hiperplasia endometrial, en particular asociada a la presencia de atipias donde el riesgo de desarrollar cáncer supera el 20% a cinco años.

Hace poco tiempo, el grupo colaborativo internacional para el estudio de la patología endometrial ha identificado un estado temprano de transformación maligna. Dicha entidad, llamada neoplasia intraepitelial endometrial, reconoce el origen clonal del cáncer de endometrio y la existencia de un estadio precursor no invasor. Para diagnosticar este estadio, se debe identificar una lesión con un área mayor de  $1 \text{ mm}^2$ , donde el componente glandular excede en más del 50% al componente estromal y donde se identifican cambios citológicos en relación a su entorno. Qué hacer con dichas lesiones precursoras todavía es materia de discusión y excede los objetivos de este capítulo.

La histología de este fenotipo es el adenocarcinoma endometrioides, el cual puede presentarse con distintos grados histológicos de diferenciación, dependiendo del porcentaje de tumor sólido que lo conforma (sin conservación de la arquitectura glandular propia del endometrio normal), siendo bien diferenciado o grado 1 (G1) aquel que presenta un componente sólido menor de 5%, moderadamente diferenciado o grado 2 (G2) cuando el componente sólido oscila entre 6% y 50%, y pobremente diferenciado o grado 3 (G3), cuando dicho componente representa más del 50% del área tumoral. Desde el punto de vista molecular, las alteraciones más comúnmente asociadas a esta variante son la mutación de PTEN y la expresión aumentada de receptores hormonales.

Esta variante se caracteriza por un diagnóstico en estadios más precoces, confinado al útero

(entre 70% y 75% de los casos), por lo habitual en ausencia de factores de riesgo que predigan un compromiso metastásico. Así la sobrevida a cinco años para esta variante alcanza el 85%.

**Tipo II.** Tal como lo señalamos antes, aquí se agrupan las histologías más agresivas. A diferencia del tipo I, no existe dependencia hormonal clara. La mutación presente en este fenotipo más frecuente es la mutación de p53. Se presenta en mujeres de edad más avanzada, y en estadios más avanzados. Independiente del estadio, la enfermedad es más agresiva que el tipo I, presentando diseminación ganglionar temprana (aun cuando se encuentra confinado al útero) y con tendencia a la diseminación peritoneal (similar al cáncer de ovario). La sobrevida a cinco años para este tipo alcanza el 58%.

Tomando en su conjunto los tipos I y II, la mayoría de los casos corresponden a la variedad histológica endometrioides, por lo común bien o moderadamente diferenciada (grado 1 o 2). De ellos, entre el 70% y 75% se diagnosticarán con enfermedad confinada al útero.

En años recientes el estudio molecular y genético de muestras de cáncer de endometrio ha permitido reclasificar estas dos variantes histológicas originales y reagruparlas en cuatro formas moleculares con diferentes pronósticos. Dichas variantes se conocen como POLE (forma ultramutada), MSI (hipermutada), con número bajo de copias (forma endometrioides) y con número alto de copias (tipo serosa). En orden decreciente, la variante POLE es la que se asocia a mejor sobrevida a cinco años ( $> 95\%$ ), mientras las variantes MSI y la con número bajo de copias se ubican en un escalón intermedio (75% a 80% a cinco años) y la forma con número alto de copias es la que se asocia a peor pronóstico (alrededor de 50% a cinco años). Cabe señalar que la caracterización genética ha permitido entender por qué algunos casos de la variante clásica tipo I experimentan recurrencia y un peor pronóstico, pese a presentarse en estadio temprano, y otras de histología en apariencia más

agresiva a tener un curso más benevolente del originalmente esperado. Esto ha llevado además a entender que existe sobreposición entre las variantes histológicas clásicas.

## DIAGNÓSTICO

Toda mujer que presenta un sangrado uterino anormal, en particular si este ocurre alejado de la menopausia (más de un año), deberá ser objeto de estudio para descartar un posible cáncer de endometrio. Se estima que el riesgo que dicho sangrado sea originado en una neoplasia maligna uterina alcanza entre 10% y 15% cuando ocurre en la postmenopausia.

Frente a la sospecha de patología endometrial, el estudio inicial debe ser la ultrasonografía, idealmente transvaginal. Su objetivo es evaluar las características del aparato genital femenino, tanto útero como anexos, pero en particular las características del endometrio. Dicha evaluación endometrial incluye: el aspecto general del endometrio (si es heterogéneo u homogéneo, la ecogenicidad, la simetría entre capas), la medición del grosor endometrial, la caracterización de la interfase endometrio-miometrial, la presencia de líquido intracavitario, de lesiones focales y el patrón vascular de irrigación. En particular, existe consenso que de todos ellos, la herramienta más útil en predecir la ausencia de malignidad es la medición del grosor endometrial. La mayoría de los autores concuerdan que un endometrio menor de 4 mm se asocia a bajo riesgo de malignidad. Sin embargo, se debe enfatizar que dicho riesgo es todavía menor cuando el sangrado es aislado y mientras más delgado es el endometrio. De hecho, si el sangrado es persistente o repetido, pese a un endometrio delgado, aún existe riesgo de cáncer y por tanto necesidad de estudio.

Ante un sangrado y endometrio sospechoso se requiere de la obtención de una muestra de material (endometrio) de la cavidad uterina. Dicha muestra se puede obtener por lo habitual mediante una biopsia aspirativa (realizada con pipelle® o similar) o mediante legrado uterino

bajo anestesia, o guiado visualmente por histeroscopia. Esta última es útil como herramienta diagnóstica de elección cuando se origina desde una lesión focal, como un pólipos.

Cabe señalar que el estudio histológico realizado a una muestra endometrial mediante una biopsia aspirativa tiene una sensibilidad diagnóstica para cáncer similar al legrado (90%-95%) y muy buena correlación con el grado de diferenciación informado por la biopsia diferida. Por tanto debiera ser la herramienta de elección en una paciente con sangrado anormal y endometrio difusamente engrosado.

## ESTADIFICACIÓN

Confirmado el diagnóstico histológico de cáncer, la mayoría de las pacientes tendrá la enfermedad confinada al útero y por tanto el estudio de diseminación por lo común será negativo. Sin embargo, es recomendable realizar el estudio a través de imágenes para caracterizar la extensión local (ejemplo, con resonancia magnética para predecir la invasión miometrial y compromiso cervical) e identificar la existencia de la enfermedad metastásica, en particular ganglionar (mediante tomografía computarizada, tomografía con emisión de positrones asociada a aquella [PET/TC] o resonancia magnética). Esta conducta es en particular recomendada cuando se trata de histologías de alto riesgo o existen hallazgos clínicos que sugieren una extensión extrauterina de la enfermedad. También se recomienda el estudio a través de imágenes cuando se plantea un tratamiento que preserve la fertilidad en mujeres jóvenes o cuando es una paciente de alto riesgo quirúrgico o que potencialmente sea no operable.

El empleo de marcadores tumorales, en particular el CA125, es de bajo rendimiento y por lo habitual normal en casos con enfermedad confinada al útero. Sin embargo, se recomienda su medición en aquellos casos con enfermedad extrauterina e histologías de alto riesgo. Es útil cuando está elevado, pues puede ser útil como

herramienta de seguimiento y predicción de recurrencia postratamiento.

Para la estadificación de las neoplasias ginecológicas existe un consenso mundial en privilegiar el sistema propuesto por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), más que la Clasificación internacional de tumores, ganglios y metástasis (TNM), utilizada en otras neoplasias. Al inicio la estadificación FIGO (1971) fue clínica, similar al cuello uterino, pero con los años se transformó en una estadificación quirúrgica (1988). La más reciente estadificación propuesta por la FIGO data del 2009 y se resume en la Tabla 74-1.

La estadificación quirúrgica consiste en una inspección minuciosa de la cavidad abdominal y del retroperitoneo, donde debe reportarse cualquier hallazgo sospechoso de enfermedad metastásica. Ante un hallazgo sugerente debe tomarse una biopsia. Tradicionalmente, la estadificación incluía

la toma de citología peritoneal (por lavado), que de resultar positiva determinaba un cambio en el estadio. Sin embargo, su positividad exclusiva era infrecuente (por lo habitual la citología positiva correlacionaba con la existencia de otros hallazgos sugerentes de enfermedad diseminada y que influían en la asignación del estadio) y como hallazgo único de enfermedad extrauterina no implicaba de forma necesaria un cambio en la conducta terapéutica o la existencia de una alternativa de manejo diferente y efectiva.

En la actualidad, aún se recomienda su realización, pero su positividad no empeora el estadio original y solo se recomienda consignarla de manera separada. Con frecuencia la estadificación conlleva realizar una histerectomía total asociada a la remoción de los anexos (salpingo-ooftorectomía bilateral). Algunos estudios recientes sugieren que excepcionalmente, en cánceres de endometrio bien diferenciados o diferenciados

**Tabla 74-1. Estadificación del cáncer de endometrio según FIGO (2009)**

Estadio I	Tumor confinado al cuerpo uterino
IA	Tumor que invade menos del 50% del miometrio
IB	Tumor que invade igual o más del 50% del miometrio
Estadio II	Tumor que se extiende o invade el estroma del cuello uterino, pero sin extenderse más allá del útero
Estadio III	El tumor se extiende más allá del útero, local o regionalmente
Estadio IIIA	El tumor invade la serosa y/o anexos (extensión por contiguidad o por metástasis)
Estadio IIIB	Existe compromiso vaginal o del parametrio
Estadio IIIC	Existe compromiso metastásico ganglionar
IIIC1	compromiso ganglionar pelviano
IIIC2	compromiso ganglionar periaórtico
Estadio IV	Existe compromiso de órganos vecinos (mucosa vesical o intestinal) o a distancia
IVA	Invasión tumoral de mucosa vesical o intestinal
IVB	Existe metástasis a distanciam incluyendo metástasis intra-abdominales y/o compromiso de ganglios inguinales

de forma moderada y en etapa IA, sería posible preservar los anexos (si en términos macroscópicos son normales), sin repercutir de modo negativo en la sobrevida. El riesgo de metástasis ocultas en dichos casos sería menor al 1%. Esto es en particular relevante en términos de calidad de vida en mujeres más jóvenes (premenopáusicas), pues la deprivación hormonal puede ser muy sintomática. Para el resto de los casos la remoción de los anexos es mandatoria, ya que ahí el riesgo de enfermedad metastásica o enfermedad sincrónica en el ovario oscila entre 8% y 20%.

Para la mayoría de los casos de cáncer de endometrio, dicha estadificación debiera ser suficiente, porque el riesgo de enfermedad extrauterina en general es bajo. Sin embargo, existen condiciones que se asocian a un mayor riesgo de enfermedad extrauterina, en particular de compromiso ganglionar, donde la linfadenectomía pudiera tener un rol en definir la extensión oculta y real de la enfermedad. En la actualidad, tanto realizar o no la linfadenectomía como la extensión de ella (pelviana o periaórtica, uso de ganglio centinela) son un tema de debate. El debate se fundamenta en dos argumentos. El primero, no siempre es factible realizarla de manera adecuada en pacientes con un riesgo quirúrgico alto, muchas de ellas mujeres obesas y con múltiples comorbilidades. El segundo, la incertidumbre sobre la eficacia terapéutica de la linfadenectomía y el poco impacto en la sobrevida de la diversidad de alternativas terapéuticas actualmente disponibles para los casos con enfermedad metastásica. A ello se suma, como ya lo señalamos, que para la mayoría de los casos considerados en riesgo de enfermedad metastásica ganglionar estos al final no la tendrán.

Frente a esta incertidumbre, la recomendación es identificar los factores que predigan de mejor modo la existencia de la enfermedad ganglionar, la necesidad de realizar la linfadenectomía y la factibilidad de poder efectuarla de forma correcta. Dentro de ellos se incluyen: la condición clínica de la paciente, la existencia de histologías de alto riesgo (ejemplo, variante

serosa o no endometrioides) o pobremente diferenciadas (grado 3), la invasión miometrial ( $> 50\%$ ), la localización ístmica/cervical y el tamaño tumoral ( $> 2$  cm). Para su identificación resulta útil la evaluación juiciosa de la condición clínica y riesgo quirúrgico para cada paciente, poniendo énfasis en las comorbilidades, índice de masa corporal, experiencia del equipo quirúrgico más que en la edad de la paciente, contar de manera preferente con una biopsia del endometrio preoperatoria, que correlaciona bien con el grado de diferenciación definitivo, el empleo de TC, RM o PET/TC en la búsqueda de compromiso ganglionar, el uso de biopsia intraoperatoria para establecer la localización, tamaño e invasión miometrial, y la utilización de ganglio centinela para identificar de manera más certera la localización de los potenciales ganglios comprometidos y definir la extensión de la linfadenectomía, y en particular, la necesidad de linfadenectomía periaórtica.

Por ejemplo, un cáncer de endometrio bien diferenciado, menor de 2 cm, sin invasión miometrial o menor de 50%, tendrá un riesgo de compromiso ganglionar menor de 1%. Dicho riesgo se eleva a 4% en un cáncer de similares características, pero muy poco diferenciado (grado 3). El riesgo se eleva más aún en un cáncer endometrioides cuando invade más del 50% del miometrio. En tal escenario, el riesgo se eleva hasta 14%.

Es importante enfatizar que mientras mayor el tamaño del tumor (en particular si se trata de una localización ístmico/cervical), a menor diferenciación, a mayor penetración miometrial ( $> 50\%$ ), con histología no endometrioides, mayor será el riesgo del compromiso ganglionar pelviano y eventualmente periaórtico.

En particular basado en el grado de diferenciación de un tumor y la penetración miometrial, se han definido los siguientes tres grupos de riesgo de compromiso ganglionar:

- 1. Bajo riesgo:** se incluyen todos los tumores confinados al endometrio, grado 1 y 2, con invasión miometrial menor de 50%. El riesgo de compromiso ganglionar es menor del 2%.

2. **Riesgo intermedio:** se incluyen todos los tumores grado 1 y 2 que presentan una invasión miometrial mayor al 50% y los tumores grado 3 que invaden menos del 50%. El riesgo de compromiso ganglionar para este grupo no supera entre 9% y 10%.
3. **Riesgo alto:** se incluyen todos los tumores grado 3 que presentan invasión miometrial mayor del 50%. Se incluyen en este grupo todos los tumores de histologías desfavorables (células claras, seroso papilar y carcinosarcoma). Se agregan a ellos, los tumores que por extensión o localización comprometen el estroma cervical (etapa II, independiente de su grado) y aquellos en que la invasión alcanza la serosa uterina o hay evidencia de compromiso de los anexos. Para este grupo, el riesgo de compromiso ganglionar oscila entre 28% y 38%.

Dependiendo de la confiabilidad que cada equipo médico otorga a la biopsia preoperatoria, al estudio de imágenes, a la biopsia intraoperatoria para predecir el compromiso ganglionar, a la consideración de factores pronósticos no quirúrgicos (edad > 70 años) y a las opciones de tratamiento complementario a la cirugía (radioterapia o quimioterapia), algunos se inclinan por no realizar la linfadenectomía en ningún caso, usar ganglio centinela asociado a una biopsia intraoperatoria en toda paciente (y según su resultado, definir la necesidad de continuar o no con una linfadenectomía completa pelviana y periaórtica) o realizar la linfadenectomía sistemática pelviana y periaórtica en toda paciente.

Independiente de si se realiza o no la linfadenectomía, la presencia de la enfermedad metástásica ganglionar es un factor que determina un peor pronóstico e influirá en la elección de las alternativas terapéuticas (radioterapia versus quimioterapia). No cabe duda de que remover

un ganglio macroscópicamente comprometido influirá en el tratamiento complementario que se ofrezca y tendrá una significancia pronóstica.

Si se consideran los grupos de riesgo, es indudable que toda paciente en alto riesgo debiera ser objeto de una linfadenectomía. Aunque algunos preconizan el uso de ganglio centinela en estos casos, para confirmar el compromiso ganglionar pelviano, y basado en ello definir la necesidad de la linfadenectomía periaórtica, dada la baja frecuencia de compromiso periaórtico aislado (10% aproximado), parece más seguro preconizar la linfadenectomía sistemática pelviana y periaórtica en estos casos. Para las histologías consideradas de alto riesgo, no endometrioide (en particular la variedad serosa), existe un mayor riesgo de compromiso ganglionar, tanto pelviano como periaórtico, de diseminación peritoneal y compromiso omental. En dichos casos debiera ser la elección la linfadenectomía pelviana y periaórtica sistemática, extendida al nivel de las venas renales, y la omentectomía.

Por el contrario, para el grupo de bajo riesgo no se justificaría la linfadenectomía en la mayoría de los casos, sino en todos. La excepción la constituyen aquellas pacientes con tumores de gran tamaño o de gran extensión.

Para el grupo de riesgo intermedio, pareciera razonable el uso de ganglio centinela como herramienta diagnóstica inicial antes de incurrir en la linfadenectomía pelviana y periaórtica, en particular si se trata de tumores pequeños, del fondo uterino, donde el riesgo no supera el 10%.

En años recientes la cirugía ha adquirido relevancia más allá de su indicación en la estadificación y manejo de la enfermedad en estadio temprano. En aquellos casos de enfermedad avanzada, con compromiso peritoneal o ganglionar macroscópico, lograr la citorreducción óptima, en rangos similares al cáncer de ovario (residuo microscópico), pareciera tener impacto en mejorar la sobrevida.

## TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer de endometrio depende del estadio en el cual se encuentre la enfermedad al momento del diagnóstico. Para la mayoría de los casos en estadio temprano (estadio I y II), la cirugía exclusiva puede constituir un tratamiento suficiente. En cambio, para la mayoría de los casos en un estadio avanzado (estadios III y IV), la cirugía, aunque es útil, debe ser complementada o reemplazada por la radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambas.

En pacientes consideradas no operables, aun en estadios precoces, las alternativas a la cirugía son: la radioterapia pelviana asociada a la braquiterapia, con o sin concurrencia de quimioterapia, y la quimioterapia sistémica asociada a la radioterapia cuando hay sospecha de enfermedad metastásica. En algunas situaciones especiales, en tumores que expresan receptores hormonales es posible el uso de la hormonoterapia.

Respecto de las terapias biológicas, dirigidas contra blancos moleculares específicos (ejemplo, antiangiogénesis: bevacizumab), estas se reservan en la actualidad para casos de enfermedad avanzada o recurrente, y son parte de los estudios clínicos en curso.

### Enfrentamiento de la enfermedad en estadio temprano

Para la mayoría de estos casos, el enfrentamiento inicial será la cirugía. Por lo habitual consiste en una histerectomía total, más salpingo-ooforectomía bilateral. En ausencia de los factores de riesgo uterino, la cirugía se considerará un tratamiento suficiente.

En relación a los factores de riesgo, los hay que estratifican el riesgo de recurrencia y por tanto determinan la indicación de terapia adyuvante a fin de mejorar el pronóstico.

Diferentes variables se asocian al pronóstico y riesgo de recurrencia. Dentro de ellas se incluyen las variables clínicas (edad), características del tumor (histología, grado de diferenciación, permeaciones linfovasculares, invasión miometrial, compromiso cervical, todos conocidos como

factores uterinos) y estadio quirúrgico (compromiso ganglionar o metastásico).

Basado en los criterios mencionados, se definen tres grupos de riesgo en pacientes en estadio temprano:

1. **Riesgo bajo:** aquí se incluyen los cánceres de endometrio variedad endometriode en estadio IA G1, IA G2 (ambos con invasión miometrial < 50%), IA G3 (restringidos al endometrio, sin evidencias de invasión miometrial). Para este grupo de pacientes, estadificadas de manera adecuada, no se justifica el uso de una terapia adyuvante (radioterapia o quimioterapia), ya que solo agrega morbilidad sin modificar la sobrevida global ni la sobrevida libre de recurrencia.
2. **Riesgo intermedio:** aquí se incluyen todas las pacientes de variedad endometriode en estadio IB G1 y G2, y todas IA G3 en las cuales se demuestra un compromiso miometrial superficial (clásicamente consideradas como tercio interno del miometrio). Para este grupo se ha recomendado el uso de terapia adyuvante, en particular la radioterapia. La recomendación se basa en el mejor control local, con mejor sobrevida libre de recurrencia local, pero sin beneficios adicionales en sobrevida global. Inicialmente la recomendación fue la radioterapia pelviana, pero los estudios posteriores demostraron que la braquiterapia vaginal exclusiva era comparable en resultados con menor morbilidad y por tanto se ha transformado en la alternativa de elección.
3. **Riesgo alto:** aquí se incluyen las pacientes con histología no endometriode, todos los cánceres de endometrio con invasión miometrial y pobemente diferenciados (IB G3) y los con compromiso o extensión cervical (II). En todos ellos la recomendación es la radioterapia pelviana asociada a braquiterapia, aunque el beneficio se restringe a mejorar la sobrevida libre de progresión y no la sobrevida global.

Dado el poco o nulo beneficio de la radioterapia adyuvante en términos de sobrevida global, diversos autores han tratado de definir dentro de los grupos intermedio y alto quiénes se benefician más de la radioterapia pelviana. Un ejemplo de ello es la investigación GOG 99, estudio randomizado que evaluó la utilidad de la adyuvancia con radioterapia en un subgrupo considerado como de riesgo intermedio alto. En dicho grupo se incluyeron pacientes con cáncer endometriode equivalentes al estadio IB actual (IB, IC y IIA de la estadificación vigente al momento del estudio) que tenían mayor riesgo por edad o presencia de factores de riesgo uterino (grado de diferenciación G2 o G3, invasión miometrial profunda o tercio externo y compromiso linfovascular). Así por ejemplo, calificaba en este grupo una paciente  $< 70$  años que tenía además dos factores de riesgo uterino. También calificaba en este grupo una mujer  $\geq 70$  años con solo un factor de riesgo. Basado en este estudio, son las pacientes que cumplen con estos criterios quienes se benefician de la radioterapia adyuvante, en particular de la radioterapia pelviana asociada a la braquiterapia.

Como el beneficio de la radioterapia es limitado en este grupo, otros autores han investigado el rol de la quimioterapia y su impacto en mejorar la sobrevida. Al respecto, existen dos estudios randomizados (NSGO-EC-9501/EORTC-55991 y el MANGO ILIADE-III), que muestran que el empleo secuencial de la quimioterapia y radioterapia mejoran la sobrevida libre de progresión comparado con la adyuvancia con radioterapia exclusiva. Dicho beneficio se observaría en pacientes calificadas como de alto riesgo (estadio I-IIA, IIIC, con cualquier histología). En particular, Susumu y colaboradores plantearon que dicho beneficio lo tendrían en particular las pacientes con cáncer de endometrio mayores de 70 años con invasión miometrial profunda (tercio externo) o con histología muy poco diferenciada (G3); o con compromiso cervical (estadio II); o con citología peritoneal positiva (estadio IIIA de la clasificación imperante en ese momento).

Es importante enfatizar que para las histologías desfavorables (carcinosarcoma o variedad serosa), prima el criterio de alto riesgo y la recomendación es siempre realizar una terapia adyuvante. Son excepciones para ello, que el cáncer haya estado confinado a un pólipos, o bien que la lesión haya sido focal y esta no se encuentre en la pieza de histerectomía o en los anexos.

### **Enfrentamiento de la enfermedad en estadio avanzado**

En este grupo se incluyen dos clases de pacientes: aquellas que al inicio se consideraron clínicamente o por imágenes con enfermedad confinada al útero y que en la estadificación quirúrgica hubo demostración de compromiso extrauterino, en particular compromiso ganglionar microscópico (estadio IIIC) y aquellas pacientes donde existía evidencia de compromiso extrauterino demostrado en términos clínicos o quirúrgicos. Aquí se incluyen los casos de pacientes en etapas IIIA, IIIB y IV y aquellas con sospecha macroscópica de compromiso ganglionar.

En la actualidad existe el consenso de que cuando sea posible, toda paciente debe alcanzar el estado de residuo tumoral microscópico, lo que resulta evidente en el primer grupo de pacientes, no así en el segundo. En este último, la cirugía puede contribuir a ello, ya sea por la remoción de la enfermedad ganglionar macroscópica, de la enfermedad peritoneal (ejemplo, omental) o de vagina comprometida.

También existe el consenso de que la cirugía *per se* no es suficiente como alternativa terapéutica y que necesariamente debe indicarse adyuvancia. El debate se ha centrado en cuál es la alternativa más efectiva en cada escenario. Sin embargo, los autores concuerdan que la alternativa escogida con probabilidad debe considerar el riesgo de recurrencia tanto sistémica como local. Por tanto un diseño terapéutico que considere tanto el uso de quimioterapia como de radioterapia pelviana pareciera ser la mejor opción disponible para este tipo de cáncer. Reflejo de la diversidad e intentos de encontrar la mejor opción, el estudio

GOG 122 randomizó pacientes en estadio III y IV, con citorreducción adecuada, a recibir ya sea radioterapia al abdomen total versus quimioterapia con un doblete (doxorubicina más cisplatino). Este estudio demostró mayor beneficio con el uso de quimioterapia tanto en sobrevida libre de progresión y sobrevida global (53% vs. 42% a cinco años). Con posterioridad, en un diseño de estudio similar, se intentó utilizar un esquema con triplete (doxorubicina, cisplatino más paclitaxel). Sin embargo, pese a mejorar la sobrevida en comparación con el empleo de doblete, la toxicidad fue significativamente mayor, haciendo impracticable su implementación. Luego de ello, aparecieron estudios no randomizados donde el esquema de doblete carboplatino más paclitaxel, por seis ciclos, parecía tener resultados incluso mejores que el doblete original, con sobrevida global a cinco años cercana al 60%. A partir de estas investigaciones la mayoría de las guías clínicas recomiendan la utilización de este doblete para el manejo de la enfermedad en un estadio avanzado, además de la adición de radioterapia pelviana para mejorar el control local de la enfermedad. Esto resulta en particular importante en casos de pacientes no operables o donde persiste un residuo tumoral postcirugía. En relación al empleo combinado de radioterapia y quimioterapia, aún no existe consenso. Algunos autores lo indican como un esquema de radioquimioterapia similar al utilizado en cáncer de cuello uterino. Otros adaptan el campo de tratamiento de la radioterapia a la extensión del compromiso ganglionar (ejemplo, radioterapia pelviana con campo extendido hacia la región periaórtica) y complementan con tres a seis ciclos del doblete de quimioterapia. Más reciente, ha adquirido gran aceptación el uso de terapias denominadas en modalidad “sándwich”. Esto es, quimioterapia en doblete por 3 ciclos, radioterapia pelviana entre 5 y 6 semanas, y luego 3 ciclos adicionales de quimioterapia. Esta alternativa es en particular usada en histologías de alto riesgo como es el carcinosarcoma.

## Enfrentamiento de la enfermedad recurrente

La enfermedad recurrente puede ser en un solo sitio o en múltiples sitios, puede ser local o sistemática, y presentarse en pacientes que fueron tratadas solo con cirugía o con radioterapia, o quimioterapia. Dependiendo de la edad de la paciente, su estado general (*performance status*), del tipo de recurrencia y del tratamiento que haya recibido en forma previa, así será la modalidad que se elija.

### Recurrencia única vaginal o pelviana central.

Si esta recurrencia se presenta postcirugía y la paciente no recibió de modo previo la radioterapia adyuvante, la elección es la radioterapia pelviana. Cabe destacar que la confirmación de recurrencia única requiere de estadificación con imágenes (PET/TC). En dicho escenario se estima una sobrevida a dos años de 75%. Si la paciente ya ha recibido radioterapia, entonces la alternativa es la resección quirúrgica. En tal escenario con probabilidad sea necesario realizar una exanteración pelviana total o lateralmente extendida. Como se trata de un procedimiento con alta morbilidad, su indicación requiere de una evaluación muy estricta, la que incluye la evaluación del estado general de la paciente, su estado psicológico para tolerar el proceso de recuperación, el estudio de imágenes con resonancia de pelvis y PET/TC para planificar la cirugía y descartar la existencia de enfermedad en otros sitios. Aunque en algunos centros la exanteración se indica con carácter paliativo, dado el costo y morbilidad asociados, debiera ser reservada a casos en los que exista intención curativa.

**Recurrencia sistémica.** Para este grupo de pacientes la alternativa de elección es la quimioterapia. Existen distintos esquemas, todos ellos con tasas de respuesta limitada. Una alternativa en este escenario es el uso de la terapia hormonal con tamoxifeno, progestágenos o inhibidores de la aromatasa (ejemplo, letrozole). Recientemente han surgido resultados del uso combinado de

quimioterapia con terapias biológicas (bevazumab) o de hormonoterapia asociada a inhibidores de mTOR e immunoterapia. Aunque sus resultados parecen alentadores, su empleo aún se restringe al terreno de los protocolos clínicos de investigación.

### **Manejo del cáncer de endometrio en pacientes que desean preservar la fertilidad**

En la actualidad, entre el 3% y 5% aproximado de las pacientes con cáncer de endometrio tienen 40 años o menos al momento del diagnóstico de su enfermedad. De ellas más del 70% serán nulíparas. En pacientes sin su paridad cumplida, con deseos de fertilidad futura, es posible ofrecer la alternativa de tratamiento que preserve la fertilidad, por lo habitual basada en hormonoterapia continua a base de progestágenos. Sin embargo, es requisito que se cumplan una serie de criterios para que dicha alternativa se considere segura en términos de no comprometer la chance de cura obtenida con el tratamiento estándar. En primer lugar, la paciente no debe tener otro factor que comprometa la chance de fertilidad futura. El diagnóstico debe sustentarse de modo necesario en un estudio acabado de la cavidad uterina. Ello implica contar con una biopsia endometrial idealmente obtenida por legrado bajo anestesia y una resonancia magnética que descarte la invasión miometrial. La histología debe ser tipo endometrioide y bien diferenciada (G1). Finalmente, debe realizarse un seguimiento estricto a intervalos cortos (3 meses), que incluya control mediante imágenes y biopsia endometrial. De no cumplirse todos estos criterios, la paciente debe ser tratada de manera estándar.

### **PRONÓSTICO**

Respecto al pronóstico, en general se considera favorable con una sobrevida a cinco años para todos los estadios (en conjunto) de 81,7%. Influye en dicho estimado la pesquisa frecuente en etapa precoz, la cual se ve facilitada por la existencia de

síntomas de alarma que motivan la consulta. El síntoma cardinal es el sangrado genital anormal, en particular aquel que se presenta en mujeres menopáusicas.

El factor más importante para el pronóstico es el estadio o etapa en el cual se realiza el diagnóstico. Mientras la sobrevida a cinco años supera el 95% cuando la enfermedad se pesquisa con enfermedad confinada al útero, dicha sobrevida se reduce a 68,2% cuando hay compromiso ganglionar y a 16,9% cuando hay enfermedad diseminada o metastásica.

Cabe señalar que no todos los cánceres de endometrio tienen buen pronóstico. De hecho, existen formas histológicas más agresivas: la variante endometrioide de alto grado o pobemente diferenciada (G3), el carcinoma de células claras y la variante serosopapilar. En todas dichas formas existe mayor riesgo de compromiso ganglionar, aun cuando la enfermedad pareciera estar confinada al útero.

Los factores pronósticos para esta entidad se pueden resumir entonces en:

- Estadio al momento del diagnóstico: estadio temprano (I o II) versus avanzado (III o IV)
- Tipo histológico: endometrioide versus no endometrioide; grado de diferenciación, ploidea tumoral, invasión miometrial, tamaño tumoral, compromiso de espacios linfovasculares, expresión de receptores para hormonas esteroidales (estrógenos o progesterona).
- Edad de la paciente
- Raza
- Obesidad

### **SEGUIMIENTO**

En la actualidad se discute sobre su utilidad, frecuencia y qué debe incluirse para que sea una medida costo efectiva. En general, existe consenso que el seguimiento debe ser a intervalos más cortos los dos primeros años (período donde se concentran el mayor número de recurrencias). Luego de ello se puede espaciar de forma paulatina

hasta completar cinco años. Debe priorizarse la búsqueda de síntomas que sugieran recurrencia (ejemplo, sangrado genital, flujo genital recurrente anormal, compromiso del estado general o aparición de dolor). Junto a ello debe realizarse un examen clínico, que incluya la evaluación dirigida de los genitales (especuloscopía y examen bimanual pelviano). Algunas guías clínicas recomiendan la toma periódica de citología vaginal, aunque su rendimiento es limitado. En aquellos casos donde existía elevación de CA125, puede ser útil, pero no imprescindible su medición durante el seguimiento. El estudio con imágenes debe restringirse solo a aquellos casos donde exista una sospecha clínica de recurrencia. Solicitar imágenes de manera rutinaria solo puede ser motivo de angustia para las pacientes. Recientemente ha adquirido relevancia promover estilos de vida saludable, en particular en un grupo etario y patología donde es prevalente la obesidad. Junto a ello, debe garantizarse el control de comorbilidades (por ejemplo, diabetes) y la mantención de medidas farmacológicas que han mostrado beneficio en reducir el riesgo de recurrencia (metformina o estatinas).

### Lecturas recomendadas

- Amant F, Mirza M, Koskas M, Creutzberg C. FIGO cancer report 2015: cancer of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet.* 2015; 131: s96-s104.
- Barlin J, Puri I, Bristow R. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2010 Jul; 118 (1): 14-18.
- Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Lissoni AA, Signorelli M et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 1707-1716.
- Blake P, Stewart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet.* 2009; 373: 137-146.
- Creasman W, Morrow P, Bundy B, Homesley H, Graham J et al. Surgical Pathologic Spread Patterns of Endometrial Cancer. *Cancer.* 1987; 60: 2035-2041.
- Hogberg T, Signorelli M, Freire de Oliveira C, Fossati R, Lissoni AA et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer – results from two randomised studies. *Eur J Cancer.* 2010 September; 46 (13): 2422-2431.
- [http://globocan.iarc.fr/old/summary\\_table\\_site.html.asp?s\\_election=6172&ttitle=Corpus+uteri&sex=2&type=0&window=1&africa=1&america=2&asia=3&europe=4&oceania=5&build=6&sort=0&submit=%C2%A0Execute](http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_site.html.asp?s_election=6172&ttitle=Corpus+uteri&sex=2&type=0&window=1&africa=1&america=2&asia=3&europe=4&oceania=5&build=6&sort=0&submit=%C2%A0Execute) (Consultado el 27 de agosto de 2015).
- Keys H, Roberts J, Brunetto V, Zaino R, Spirtos N et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004; 92 (3): 744-751.
- National Cancer Institute. <http://seer.cancer.gov/stat-facts/html/corp.html> Consultado el 27 de agosto de 2015.
- NCCN Guidelines Version 2. 2015 Uterine Neoplasms.
- Nout R, Smit V, Putter H, Jürgenliemk-Shulz I, Jobsen J. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2010; 375: 816-823.
- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 May; 105 (2): 103-104.
- Randall M, Filiaci V, Muss H, Spirtos N, Mannel R et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 36-44.
- Scholten A, Van Putten W, Beerman H, Smit V, Koper P et al. Postoperative radiotherapy for Stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2005; 63 (3): 834-838.
- Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics. *Cancer Journal for Clinicians.* 2015; 65: 5-29.

Susumu N, Sagae S, Udawa Y, Niwa K, Kuramoto H. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2008 Jan; 108 (1): 226-233.

Trimble C, Method M, Leitao M, Lu K, Ioffe O et al. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol.* 2012 November; 120 (5): 1160-1175.

Walker J, Piedmonte M, Spirtos N, Eisenkop S, Schlaerth J et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5331-5336.

Wright J, Barrena Medel N, Sehouli J, Fujiwara K, Herzog T. Contemporary management of endometrial cancer. *Lancet.* 2012; 379: 1352-1360.

# Capítulo 75

## SARCOMAS UTERINOS

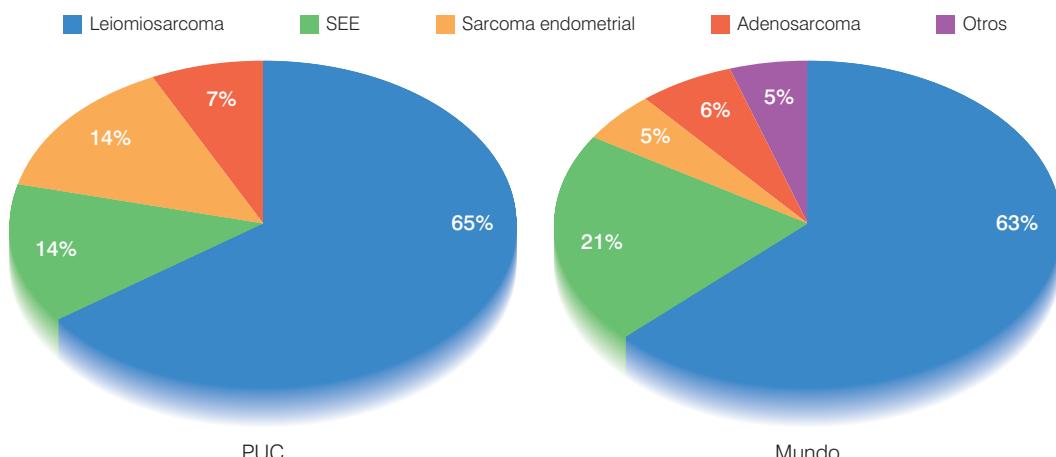
MAURICIO CUELLO F.

### INTRODUCCIÓN

Los sarcomas uterinos representan el 1% de las neoplasias malignas que afectan al tracto genital inferior y entre el 3% y 7% de los tumores malignos originados en el cuerpo uterino. Por su baja incidencia y su diversidad histológica, poco se conoce de los factores pronóstico y no existe consenso sobre su tratamiento óptimo. Se considera como factores predisponentes: el uso crónico de tamoxifeno y la exposición previa a radioterapia (por lo habitual para el tratamiento de otra neoplasia que afecta la pelvis; por ejemplo, un cáncer de cuello uterino).

Hasta hace algunos años la clasificación histológica de los sarcomas incluía las siguientes entidades: carcinosarcoma, leiomiosarcoma, adenosarcoma, sarcoma del estroma endometrial y sarcoma indiferenciado. En años recientes, el carcinosarcoma ha sido reclasificado como una forma agresiva, desdiferenciada o metaplásica del cáncer de endometrio. Excluido el carcinosarcoma, la forma más habitual de sarcoma uterino es el leiomiosarcoma. La Figura 75-1 muestra la frecuencia relativa de los sarcomas uterinos en nuestra institución (PUC) y en el mundo.

Figura 75-1. Frecuencia relativa de los sarcomas uterinos



**Tabla 75-1.** Estadificación FIGO de los sarcomas uterinos

Estadio	Definición
<b>Leiomiosarcoma y sarcoma del estroma endometrial</b>	
I	Tumor confinado al útero
IA	Tumor < 5 cm
IB	Tumor $\geq 5$ cm
II	Tumor se extiende más allá del útero, pero está confinado a la pelvis
IIA	Compromiso de los anexos
IIB	Compromiso de otras estructuras pélvicas (peritoneo)
III	Tumor invade estructuras abdominales (no solo protruye a la cavidad abdominal)
IIIA	Un sitio
IIIB	Más de un sitio
IIIC	Compromiso ganglionar pelviano o periaórtico
IV	Infiltración órganos vecinos o metástasis a distancia
IVA	Compromiso del recto o vejiga
IVB	Metástasis a distancia (ej., pulmón)
<b>Adenosarcoma</b>	
I	Tumor limitado al cuerpo uterino
IA	Tumor limitado al endometrio o endocérvidox
IB	Tumor infiltra < 50% miometrio
IC	Tumor infiltra $\geq 50\%$ miometrio
II	Tumor se extiende más allá del útero, pero está confinado a la pelvis
IIA	Compromiso de los anexos
IIB	Compromiso de otras estructuras pélvicas (peritoneo)
III	Tumor invade estructuras abdominal (no solo protruye a la cavidad abdominal)
IIIA	Un sitio
IIIB	Más de un sitio
IIIC	Compromiso ganglionar pelviano o periaórtico
IV	Infiltración órganos vecinos o metástasis a distancia
IVA	Compromiso del recto o vejiga
IVB	Metástasis a distancia (ej., pulmón)

El factor pronóstico más importante para los sarcomas uterinos es la etapa o estadio al momento del diagnóstico. Originalmente se utilizó la misma estadificación del cáncer de endometrio. En la actualidad, la FIGO considera una estadificación común para el leiomiosarcoma y el sarcoma del estroma endometrial y una separada para el adenosarcoma. La Tabla 75-1 resume la estadificación FIGO vigente desde el 2009.

## CUADRO CLÍNICO

Debe sospecharse un sarcoma uterino en una paciente que refiere sangrado uterino anormal, en particular en la postmenopausia, y donde además la paciente refiere dolor tipo cólico (originado en la sensación de querer expulsar algo desde la cavidad uterina). En general, los sarcomas uterinos se presentan en pacientes peri- o postmenopáusicas. Los carcinosarcomas y los adenosarcomas tienden a presentarse a edades más avanzadas, comparado con los leiomiosarcomas y sarcomas del estroma endometrial.

## IMAGENOLOGÍA

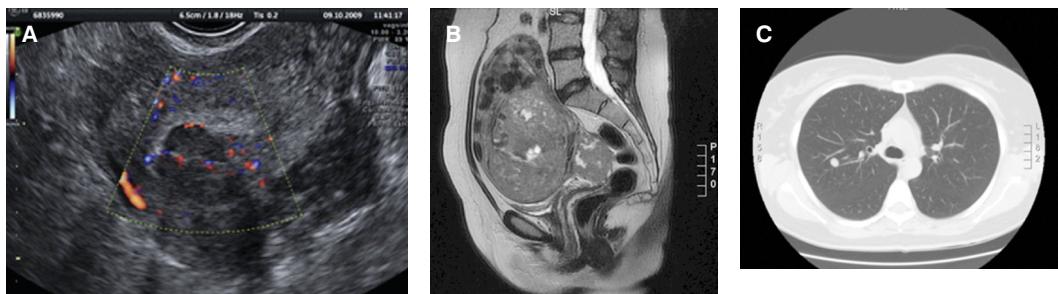
Frente al sangrado uterino anormal, lo habitual es solicitar una ultrasonografía ginecológica abdominal o pelviana. La presencia de una lesión intracavitaria, similar a un pólipos, pero mal delimitada, heterogénea, que distorsiona la bicapa endometrial y que no permite distinguir la interfase endometrio-miometrial (signo de infiltración), debiera hacer sospechar un sarcoma uterino (Figura 75-2). Lo mismo una lesión heterogénea intramiometrial, de bordes mal definidos y que compromete la cavidad uterina. Ambas lesiones, al aplicar Doppler color debieran mostrar una irrigación aumentada y un patrón vascular anormal. Cabe señalar que ningún

**Figura 75-2.** Aspecto macroscópico de un sarcoma uterino



método imágénológico permite discriminar entre benigno o maligno, incluida la tomografía con emisión de positrones (PET-CT). Sin embargo, la resonancia magnética ponderada por difusión permitiría aumentar el índice de sospecha de malignidad.

Si se sospecha un sarcoma uterino, es importante solicitar una tomografía de abdomen y pelvis para pesquisar una enfermedad extrauterina y abdominal. Según el patrón de diseminación, se requiere una imagen del tórax (TAC de tórax) a fin de pesquisar las metástasis pulmonares, sitio común de localización secundaria (Figura 75-3).

**Figura 75-3.** Aspecto radiológico de un sarcoma uterino

A. Ultrasonografía; B. Resonancia magnética; C. Metástasis pulmonar de sarcoma uterino a través de tomografía axial computarizada.

## LEIOMIOSARCOMA

Se estima que 1 de cada 800 tumores de músculo liso será un leiomiosarcoma. Constituye la forma más común de sarcoma uterino y representa entre el 1% y 2% de las neoplasias uterinas.

La mayoría de los leiomiosarcomas son espontáneos. Aunque existen casos con mutaciones germinales en la fumarato hidratasa. En tales casos puede haber mayor incidencia familiar de leiomiomas, leiomiosarcomas y de tumores renales de la variedad seroso papilar.

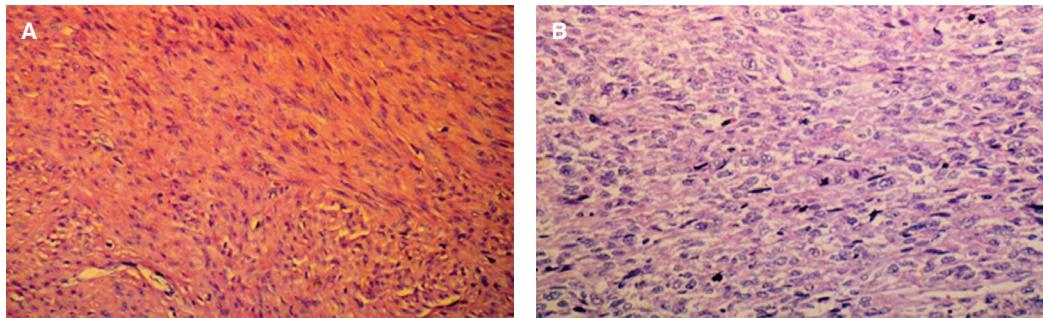
El cuadro clínico que debe hacer sospechar es una mujer  $\geq 40$  años que presenta sangrado uterino anormal (56% de los casos) es un tumor pélvico palpable (54%) y dolor pélvico (22%). Un tumor de crecimiento rápido, en una paciente que no es usuaria de terapia hormonal de reemplazo, también puede sugerir sarcoma, aunque para el leiomiosarcoma el crecimiento rápido no constituye una manifestación común. Sin embargo, es importante recalcar que todo leiomioma, en particular en la perimenopausia, puede enmascarar un sarcoma uterino.

Los leiomiosarcomas se presentan como un tumor único uterino prominente o en asociación con leiomiomas. En este último caso, por lo habitual corresponde a la lesión mayor. La mayoría de las veces miden más de 10 cm o similar (solo < 5% de los casos mide menos de 5 cm) y vistos al corte carecen del aspecto nacarado blanquecino y

arremolinado, propio de las fibras que componen al leiomioma. Además, son de consistencia más blanda y se pueden apreciar áreas necróticas y hemorrágicas en su interior.

El diagnóstico histológico de los leiomiosarcomas se basa en la presencia de tres componentes que lo distinguen del leiomioma: la hipercelularidad, la presencia de atipias nucleares severas y el alto índice mitótico, por lo común más de 15 mitosis por 10 campos de aumento mayor. Cuando los tres están presentes, el diagnóstico es claro. Sin embargo, no siempre todos coexisten. De hecho, en algunas formas de leiomiosarcoma como son el mixoideo y epitelioideo, el índice mitótico puede ser bajo (3 mitosis por 10 campos de aumento mayor) y puede no haber necrosis, también común en los leiomiosarcomas. Entonces serán útiles para apoyar el diagnóstico su presentación en la perimenopausia, su tamaño de 10 cm o más, la extensión extrauterina, los bordes infiltrantes y la presencia de figuras mitóticas atípicas (Figura 75-4).

En ocasiones el diagnóstico es difícil, y ciertas condiciones benignas pueden ser confundidas con leiomiosarcomas. Algunas de ellas plantean la duda basado en su patrón anormal de crecimiento, mientras otras por su patrón de diseminación. La Tabla 75-2 enumera dichas condiciones, que siendo benignas simulan o se confunden con sarcoma, pero que tienen un curso clínico casi siempre benigno.

**Figura 75-4.** Aspecto histológico de un leiomioma (A) versus leiomiosarcoma (B)

Nótese la hipercelularidad, las atipias nucleares y abundantes figuras mitóticas en el caso del leiomiosarcoma.

**Tabla 75-2.** Variantes benignas de leiomioma que simulan sarcoma uterino

<b>Leiomiomas que simulan sarcoma</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leiomioma celular</li> <li>• Leiomioma mitóticamente activo</li> <li>• Leiomioma hemorrágico por efecto de hormonas</li> <li>• Leiomioma atípico</li> <li>• Leiomioma epitelioideo</li> <li>• Leiomioma mixoideo</li> <li>• Leiomioma con infiltración linfoide masiva</li> </ul>
<b>Leiomiomas con patrón de crecimiento y diseminación anormal</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leiomiomatosis peritoneal diseminata</li> <li>• Leiomiomatosis metastásica benigna</li> <li>• Leiomiomatosis intravascular</li> <li>• Linfangioleiomiomatosis</li> </ul>

Una herramienta útil en el diagnóstico diferencial en casos dudosos es la inmunohistoquímica. La Tabla 75-3 resume algunos antígenos que se expresan en los leiomiosarcomas. Dentro de ellos, cabe destacar la expresión de c-KIT y receptores hormonales, ya que ambos ofrecen la oportunidad del uso de terapias biológicas o bloqueo hormonal para el manejo de esta condición.

### Pronóstico

En general, su pronóstico es malo comparado con el resto de las neoplasias ginecológicas. Aun en etapa temprana tienen alta probabilidad de recurrencia (entre 50% y 70%), la más frecuente a distancia (pulmón 40%), seguida por la pelvis (12%). La sobrevida a cinco años no supera entre

**Tabla 75-3.** Marcadores inmunohistoquímicos del leiomiosarcoma

Tipo antígeno o marcador	
Músculo liso	Desmina, h-caldesmon, actina de músculo liso, histona deacetilasa 8 (HDAC-8)
Epiteliales	Queratina, EMA
Diferenciación estroma endometrial	CD10
Receptores hormonales (30-40% de los casos)	Estrógenos, progesterona, andrógenos
Otros	c-KIT, p16, Ki67

15% y 25%, con una mediana inferior al año. Por lo habitual, las pacientes con enfermedad extrauterina al diagnóstico han fallecido todas a los cinco años. Para pacientes con enfermedad confinada al útero la sobrevida a cinco años no supera el 50%.

A la fecha no se ha logrado identificar con claridad los factores pronóstico para el leiomiosarcoma, salvo la etapa. Algunos autores han encontrado diferencias en sobrevida (peor) cuando los leiomiosarcomas miden más de 5 cm. También tendrían implicancia pronóstico el índice mitótico, la expresión nuclear a la inmunohistoquímica de Ki67 ( $> 10\%$  del tumor) y la pérdida de expresión de Bcl-2. Así un leiomiosarcoma que mide  $\geq 10$  cm, con índice mitótico  $\geq 20$  por 10 campos de aumento mayor,  $\geq 10\%$  de inmunorreactividad nuclear y Bcl-2 negativo, tiene peor pronóstico que un leiomiosarcoma que mide  $< 10$  cm, con índice mitótico  $< 20$ ,  $< 10\%$  de inmunorreactividad nuclear para Ki67 y que muestra expresión conservada de Bcl-2.

## Tratamiento

Su tratamiento se basa en la cirugía, por lo habitual la histerectomía total asociada a la remoción de toda enfermedad extrauterina que esté presente. Comúnmente el compromiso metastásico ganglionar es bajo ( $< 10\%$ ), por lo que no se justifica la linfadenectomía sistemática, salvo con fines de citorreducción. La extirpación de los ovarios no mejora la sobrevida ni reduce el riesgo de recurrencia. El compromiso metastásico de los ovarios correlaciona casi siempre con la presencia de una enfermedad extrauterina. En mujeres premenopáusicas es posible conservar los ovarios en presencia de un leiomiosarcoma en etapa temprana.

La utilidad de las terapias complementarias es aún tema de debate. La radioterapia puede usarse para tratar una enfermedad localizada no operable. La quimioterapia, ya sea con doxorubicina o la combinación de gemcitabina con docetaxel, podrían tener utilidad en la enfermedad metastásica (con tasas de respuesta entre 25% y

35%). Algunos autores han mostrado el beneficio de la hormonoterapia con el uso de trabectedin.

## TUMOR DE MÚSCULO LISO DE POTENCIAL MALIGNO INCIERTO O STUMP

El tumor de músculo liso de potencial maligno incierto o STUMP (del inglés *smooth muscle tumors of uncertain malignant potential*) es una entidad poco común, pero que merece especial mención. Esto porque confunde al clínico y puede llevar a conductas terapéuticas equivocadas que comprometan la fertilidad futura al sobre indicar la remoción del útero. Se trata de un tumor de músculo liso que no califica con claridad como leiomoma y que presenta alguna de las características del leiomiosarcoma que pueden influir de forma errónea en la impresión diagnóstica del patólogo y asignar un pronóstico ominoso que no posee. De hecho, el comportamiento clínico del tumor de músculo liso de potencial maligno incierto es favorable y si es extirpado por completo, en particular en mujeres jóvenes con deseo de paridad, es posible y seguro preservar el útero. En términos histológicos parece un leiomoma que presenta alteraciones mitóticas y atípicas, pero sin cumplir con todos los criterios diagnósticos de un leiomiosarcoma. La Tabla 75-4 resume las condiciones histológicas donde un leiomoma se clasifica como tumor de músculo

**Tabla 75-4.** Criterios para la clasificación de un leiomoma como STUMP

STUMP
<ul style="list-style-type: none"> <li>Presencia de necrosis celular tumoral en un leiomoma típico</li> <li>Necrosis de tipo incierto con <math>\geq 10</math> figuras mitóticas por 10 campos de aumento mayor o presencia de atípicas nucleares marcadas</li> <li>Atípicas nucleares difusas o focales, marcadas, asociadas a índice mitótico limítrofe</li> <li>Necrosis difícil de catalogar</li> </ul>

liso de potencial maligno incierto y no sarcoma. Ante este posible tumor todos los esfuerzos deben centrarse en lograr clasificarlo, ya sea como un leiomioma con un patrón de crecimiento anormal o en definitiva como leiomiosarcoma para evitar decisiones terapéuticas erradas que conlleven sub o sobre tratamiento.

## TUMORES DEL ESTROMA ENDOMETRIAL

Este tipo de tumores, tal como lo dice su nombre, se originan en el estroma endometrial y representan menos del 1% de los tumores originados en el cuerpo uterino. Típicamente son tumores intramurales, pero que pueden comprometer la cavidad endometrial.

Dentro de la familia de los tumores del estroma endometrial existen formas benignas y malignas. La distinción entre dichas formas se basa en esencial en las características que tienen los bordes y la existencia de permeaciones linfovasculares. Por tanto, su diagnóstico diferencial requiere del análisis de la pieza operatoria completa, lo cual implica que el patólogo disponga del útero completo para precisar si la lesión presenta bordes infiltrativos hacia el miometrio circundante o permeaciones a los espacios linfovasculares. Cuando el tumor es de bordes bien definidos, circunscrito, se denomina nódulo estromal. Mientras si los bordes son infiltrantes y hay permeaciones, se llama sarcoma del estroma endometrial.

De acuerdo a la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y basado en la semejanza o no del tumor con el estroma endometrial proliferativo, los sarcomas del estroma endometrial se clasifican en:

- Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado
- Sarcoma del estroma endometrial de alto grado
- Sarcoma endometrial indiferenciado

### Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado

Este tipo de tumores se presentan en mujeres entre los 40 y 55 años, siendo más del 50% premenopáusicas. El cuadro clínico muestra la triada de sangrado uterino anormal, dolor pélvico y dismenorrea, aunque el 25% puede ser por completo asintomáticos y su hallazgo surgir del examen clínico y ultrasonido transvaginal. Al momento del diagnóstico un tercio aproximado de los casos tendrá compromiso extrauterino, en particular de los ovarios. Esto tiene importancia al momento del manejo quirúrgico de estas pacientes, donde se hace cuestionable la preservación ovárica.

A la microscopía, este tumor se caracteriza por la proliferación del estroma endometrial, con células estromales bien diferenciadas, con atipias nucleares leves, pero en presencia de invasión de espacios linfovasculares. Es infrecuente encontrar necrosis tumoral. A la inmunohistoquímica tiñen fuertemente para CD10. También pueden tener inmunorreactividad a actina de músculo liso y a desmina. Este tipo de tumores también muestran inmunorreactividad para receptores de estrógenos, progesterona, andrógenos y WT-1.

**Pronóstico.** Este tipo de tumores son de pronóstico favorable, comparado con otros sarcomas uterinos, tienen un curso indolente, pero pueden recurrir de manera tardía y evolucionar hacia formas más agresivas. Ello puede ocurrir aun en etapa I, por lo que el seguimiento prolongado es mandatorio. Las recurrencias son más comunes en la pelvis y en el abdomen, aunque también pueden aparecer en pulmón y vagina.

Al igual que otros sarcomas uterinos, el factor pronóstico más importante es el estadio al momento del diagnóstico. Los tumores en etapa I y II tienen una sobrevida a cinco años cercana al 90%, mientras que los tumores en etapa III y IV es de 50%.

**Tratamiento.** El manejo de este tipo de tumores se basa en la cirugía: la histerectomía total más salpingoofrectomía bilateral. Por las permeaciones linfovasculares puede ser necesaria en ocasiones la histerectomía radical. Al igual que los leiomiosarcomas, el compromiso linfático pelviano o periaórtico es bajo, por lo que no es necesaria la linfadenectomía. Sin embargo, esta debe realizarse si existe una evidencia del compromiso macroscópico ganglionar o ganglios palpables.

La extirpación de los anexos es mandatoria, ya que la preservación de los ovarios aumenta de modo significativo el riesgo de recurrencia (hasta el ciento por ciento en algunas series). Junto a ello se trata de un tumor sensible al tratamiento hormonal. Clásicamente se ha utilizado progestágenos y más reciente inhibidores de la aromatasa (ejemplo, letrozole). En algunos tumores con enfermedad local avanzada y no operables, o con enfermedad residual, o en la recurrencia, es posible usar radioterapia.

Una vez operadas, las pacientes no debieran recibir terapia hormonal de reemplazo.

### Sarcoma del estroma endometrial de alto grado

La existencia de este tipo de tumores ha sido objeto de cuestionamiento en el último tiempo. Para algunos autores, corresponderían ya sea a sarcomas de bajo grado o sarcomas indiferenciados mal clasificados. Independiente de ello, este tipo de tumores se pueden presentar en un rango amplio de edad, entre los 28 y 67 años (en promedio 50 años).

Clínicamente se manifiestan por sangrado uterino anormal, asociado a un útero aumentado de tamaño o como un tumor pélvico. A la macroscopía pueden tener aspecto polipoideo o de tumor intramural. Es por ello que se pueden confundir con un pólipos endometrial o con un leiomiorra. No obstante, se trata de lesiones polipoideas o tumores grandes, con un tamaño promedio de 7,5 cm, pero pudiendo tener dimensiones de hasta 9 a 10 cm. Al corte tienen aspecto carnoso, pálido, de consistencia blanda, abundando en su

interior las áreas hemorrágicas y necróticas. A la microscopía se ven células redondeadas de alto grado y abundantes mitosis, por lo habitual > 10 figuras mitóticas por 10 campos de aumento mayor. A diferencia de los sarcomas del estroma endometrial de bajo grado, este tipo de tumores son negativos para CD10, receptores de estrógenos y progesterona. Sin embargo, presentan inmunorreactividad nuclear (70% de los casos) a ciclina D1. También presentan inmunorreactividad a c-KIT.

**Pronóstico.** Este tipo de tumores tendrían un comportamiento intermedio entre los sarcomas del estroma endometrial de bajo grado y los sarcomas indiferenciados. Típicamente recurren más temprano, antes del año. Las formas avanzadas debieran tratarse de manera agresiva con combinaciones de radioterapia y quimioterapia, aunque aún no existe un consenso sobre su efectividad ni tampoco un esquema de elección.

**Tratamiento.** El tratamiento de elección es la histerectomía total más salpingoofrectomía bilateral. En casos con enfermedad más avanzada, y si es posible, se justifica la citorreducción. La linfadenectomía no se recomienda, salvo compromiso macroscópico o enfermedad palpable.

### Sarcoma endometrial indiferenciado

Se trata de una entidad rara, por lo común se presenta en mujeres postmenopáusicas (edad promedio 60 años). La manifestación más frecuente es el sangrado uterino de la postmenopausia, asociado a los síntomas clínicos propios de la extensión extrauterina (ejemplo, síntomas compresivos, dolor pélvico).

A diferencia de los otros tipos de sarcoma del estroma endometrial, tiende a diagnosticarse en etapas más avanzadas (60% en estadios III y IV).

Su diagnóstico se basa en la histología. En este tipo de tumores hay evidente invasión miometrial, pleomorfismo nuclear severo, alto índice mitótico, gran necrosis celular tumoral y ausencia de diferenciación estromal endometrial

o de músculo liso. De hecho, el aspecto microscópico remeda más a un carcinosarcoma que un origen estromal. A la inmunohistoquímica, pueden tener inmunorreactividad, débil, para CD10 y receptores hormonales.

**Pronóstico.** Se trata de tumores muy agresivos y de muy mal pronóstico, con sobrevida que no supera los 2 años en la mayoría de los casos.

**Tratamiento.** Las pacientes debieran ser tratadas con terapia multimodal, la que incluye la histerectomía total, más salpingooforectomía bilateral, seguido de radioterapia y quimioterapia.

### Adenosarcoma

Corresponde a un tumor mixto de bajo potencial maligno en el que coexisten un epitelio glandular benigno y un estroma maligno (sarcoma de bajo grado, usualmente del tipo estroma endometrial). Dentro de los sarcomas uterinos representa entre el 5% y 10%.

Al igual que el sarcoma indiferenciado, tiende a presentarse en la postmenopausia (edad promedio 58 años). Aunque puede presentarse también en adolescentes y en mujeres adultas jóvenes (30% de los casos).

Este tipo de tumores surge del estroma endometrial, en particular del segmento uterino inferior. Forman una estructura polipoidea que ocupa por completo la cavidad, distendiéndola. De tamaño variable, miden en promedio de 5 a 6 cm, pudiendo llegar a medir hasta 20 cm de diámetro mayor. Los adenosarcomas con sobre crecimiento sarcomatoso tienden a ser más grandes, de aspecto carnoso, blando y con áreas hemorrágicas y necróticas al corte. Este último tipo de adenosarcoma tiende a invadir el miometrio.

Cabe señalar que este tipo de tumores constituye el diagnóstico diferencial de los adenofibromas uterinos. La presencia de verdaderos anillos de estroma hipercelulares que rodean a las glándulas (*periglandular cuffs*), asociado a atipias nucleares y mitosis, distingue al adenosarcoma del adenofibroma.

Para diferenciar un adenosarcoma de curso indolente de un adenosarcoma más agresivo, es necesario determinar si existe una invasión miometrial profunda (15% de los casos) y si hay sobre crecimiento sarcomatoso (presente entre el 8% y 54% de los casos). Se define como sobre crecimiento sarcomatoso a la presencia de más del 25% del tumor correspondiente a componente sarcoma, que en los peores casos puede casi hacer desaparecer el componente glandular.

La inmunohistoquímica permite diferenciar el adenosarcoma de curso indolente del adenosarcoma más agresivo. En el caso del adenosarcoma de curso más indolente habrá expresión de CD10 y de receptor de progesterona; en cambio, en el de curso más agresivo, predominará la expresión de Ki67 y p53.

**Pronóstico.** Pese a ser un tumor de curso indolente, puede dar recurrencias tardías (entre 25% y 30%, incluso cinco años después), tanto en la pelvis como en la vagina. Por lo habitual las recurrencias se observan en aquellos casos que tienen invasión miometrial profunda o sobre crecimiento sarcomatoso. Igual pueden ocurrir metástasis a distancia y, en ese caso, serán en el pulmón y con frecuencia compuestas solo del componente sarcoma (70% de los casos). Las recurrencias tienden a tener un comportamiento más agresivo, pues corresponden al componente sarcomatoso.

Para los adenosarcomas de curso indolente el pronóstico es relativamente bueno, aunque 25% de las pacientes fallecerá de su enfermedad. Por lo común serán aquellas en las cuales la enfermedad recurre.

**Tratamiento.** El tratamiento de los adenosarcomas es la cirugía, casi siempre la histerectomía total más salpingooforectomía bilateral. En caso de haber enfermedad extrauterina, debe intentarse la citorreducción tumoral si es factible de lograr de forma completa.

Seguimiento postratamiento. En general el seguimiento debe ser más estricto los dos primeros años, en particular en las formas de sarcoma uterino más agresivas y que tienden a recurrir de manera precoz (ejemplo, sarcoma indiferenciado). Cabe señalar que las recurrencias pueden ser asintomáticas al inicio, en particular si estas se localizan en el pulmón. Por tanto, la evaluación periódica mediante imágenes pulmonares debe ser parte del seguimiento.

El seguimiento clínico debiera ser cada 3 a 4 meses durante los dos primeros años, pudiendo distanciarse con posterioridad. La solicitud de imágenes adicionales se justificará en la aparición de signos, síntomas o hallazgos al examen clínico que sugieran recurrencia.

### Lectura recomendadas

- Abeler VM, Royne O, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM, Kristensen GB. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology*. 2009; 54 (3): 355-364.
- D'Angelo E, Spagnoli LG, Prat J. Comparative clinicopathologic and immunohistochemical analysis of uterine sarcomas diagnosed using the World Health

Organization classification system. *Hum Pathol*. 2009; 40 (11): 1571-1585.

Hensley ML, Ishill N, Soslow R, Larkin J, Abu-Rustum N, Sabbatini P et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: results of a prospective study. *Gynecol Oncol*. 2009; 112 (3): 563-567.

Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer*. 2008; 112 (4): 820-830.

Oliva E, Carcangiu ML, Carinelli SG, Ip P, Loening T, Longacre TA et al. Mesenchymal tumours. (Chapter 5: Tumours of the uterine corpus). In Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2014; 135-147.

Prat J, Mbatani N. Uterine sarcomas. *Int J Gynecology and Obstetrics*. 2015; 131: S105-S110.

Reed NS, Mangioni C, Malmström H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer*. 2008; 44 (6): 808-818.

## Capítulo 76

# CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL, DE LAS TROMPAS DE FALOPIO Y DEL PERITONEO

NICOLÁS SÁEZ O., KAREN GARCÍA A., JORGE BRAÑES Y. Y MAURICIO CUELLO F.

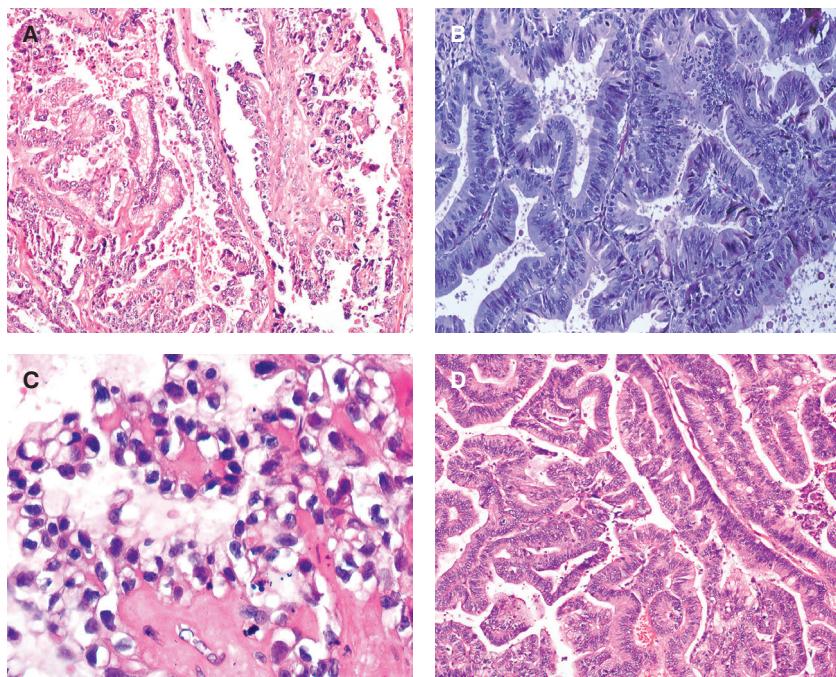
## GENERALIDADES DEL CÁNCER DE OVARIO, TROMPAS DE FALOPIO Y PERITONEO

Tanto el ovario, el peritoneo como las trompas de Falopio pueden dar origen a distintos tumores tanto benignos como malignos. El ovario, en particular, está constituido por diferentes tejidos: epitelio superficial, estroma gonadal, células germinales, *rete ovarii*, entre otros. Todos estos tejidos, dependiendo de la adquisición o herencia de ciertas alteraciones genéticas y de la influencia de los estímulos ambientales de carácter crónico, particularmente inflamación, pueden dar origen a cáncer.

En series nacionales e internacionales, se ha podido establecer que aproximadamente 1 de cada 10 tumores originados en el ovario es maligno. El 2003, la Organización Mundial de la Salud congregó a especialistas de diversos países para revisar la clasificación de los tumores originados en la mama y el aparato genital femenino. En dicha instancia, los tumores del ovario se clasificaron en aquellos originados en el epitelio superficial, en el estroma y los cordones sexuales, en las células germinales, en remanentes embrionarios, otros menos comunes y de origen metastásico. De todos los tumores malignos, entre el 80% y 90% aproximado tiene su origen en el epitelio superficial del ovario. Del 10% a 20% restante emergen otros componentes del parénquima ovárico; por ejemplo, células germinales, células

de los cordones sexuales, células estromales, etcétera. En este capítulo nos referiremos a aquellos de origen epitelial.

Hasta hace algunos años, los tumores malignos originados en el peritoneo y más raramente desde las trompas de Falopio eran considerados como entidades diferentes al cáncer de ovario y ambos de muy baja ocurrencia (en particular, esto último para los tumores de la trompa). Sin embargo, tales entidades compartían similitudes en términos de distribución de subtipos histológicos; por ejemplo, variedad serosa. Dada esta similitud, tanto la etapificación como el tratamiento de los tumores originados en estas estructuras eran homologados a lo recomendado en el cáncer de ovario. Mediante el análisis conjunto, histológico, molecular y genético, fue posible establecer que muchos tumores considerados de manera primaria de origen ovárico o peritoneal, en realidad se originaban en las trompas de Falopio, evidenciando una subestimación histórica de su real incidencia. Hoy existe un consenso en que algunos cánceres de ovario de origen epitelial pueden surgir desde quistes de inclusión o focos endometriósicos presentes en el epitelio superficial del ovario. Dentro de ellos se incluyen los carcinomas endometrioides de bajo grado, de células claras, los carcinomas serosos de bajo potencial maligno o *borderline* y los de bajo grado. Todos estos tumores, también agrupados como cáncer de ovario tipo I, evolucionarían de modo lento

**Figura 76-1.** Histologías más comunes del cáncer de ovario epitelial

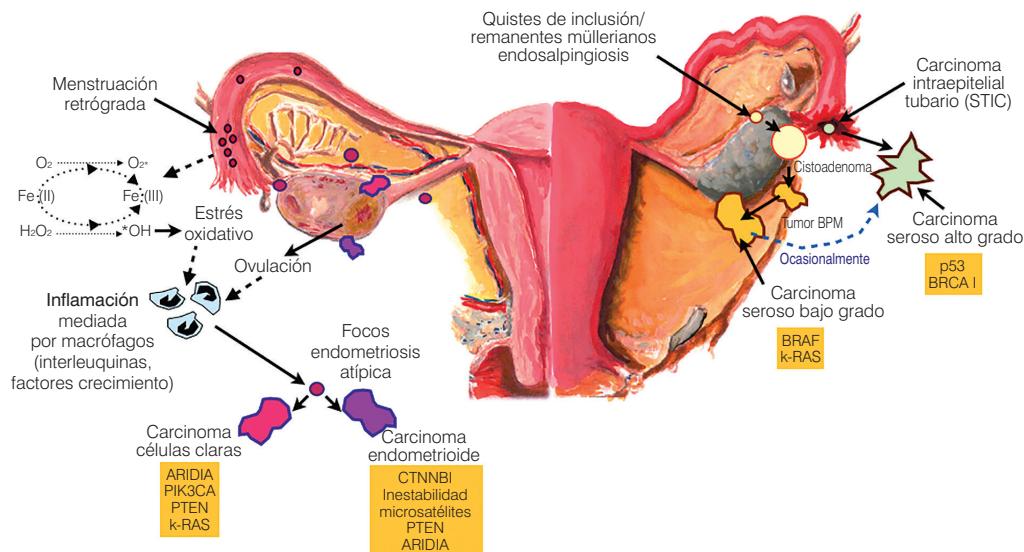
A. Seroso; B. Mucinoso; C. Células claras; D. Endometrioide.

desde un lesión precursora de bajo grado (quiste endometriósico, cistoadenoma) ha sido crónicamente expuesta a un estímulo procancerígeno; por ejemplo, inflamación crónica.

Por contraste, aquellos tumores originados en la porción distal de las trompas de Falopio, serían con predominancia carcinomas de alto grado, evolucionando en forma rápida desde una lesión precursora aún poco definida. Este segundo grupo se conoce como cánceres de ovario tipo II e incluye además los cánceres endometrioides poco diferenciados o de alto grado y los carcinosarcomas. De los cánceres epiteliales de ovario (CEO), entre 70% y 80% son del tipo seroso de alto grado (tipo II), 10% endometrioides, 10% de células claras, 3% son mucinosos y menos del 5% corresponde a carcinomas serosos de bajo grado o tipo I (Figura 76-1). En la actualidad se considera que los carcinomas serosos de alto

grado originados del ovario, del peritoneo o en las trompas de Falopio, todos ellos deben agruparse en una sola entidad etapificada y tratada de la misma forma. En aquellos casos de carcinoma seroso de alto grado en los cuales no es posible precisar el origen, se recomienda denominarlos como carcinomas pélvicos serosos. Es importante enfatizar, que aquellos carcinomas serosos de alto grado o tipo I, en su mayoría presentan mutación de p53 (Figura 76-2).

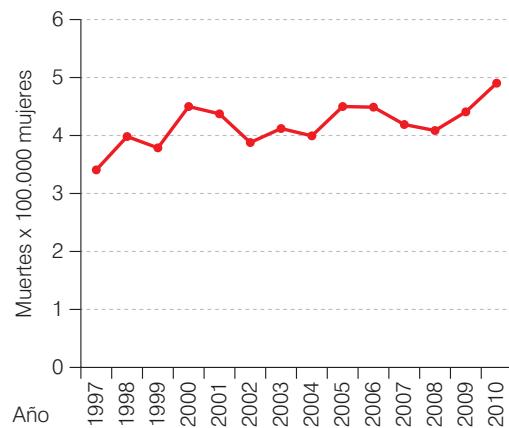
Factores de riesgo para el desarrollo de los cánceres epiteliales de ovario, peritoneo y trompas de Falopio incluyen la edad avanzada y creciente (más común a mayor edad y en particular en la séptima década de la vida), la nuliparidad, la infertilidad, la endometriosis y síndromes hereditarios. Más reciente ha comenzado a acumularse una evidencia que apoya el rol como factor de riesgo para la obesidad y el uso de terapia de

**Figura 76-2. Esquema del concepto actual de la etiopatogenia del cáncer de ovario**

sustitución hormonal para algunos subtipos histológicos. Dentro de los factores protectores se incluirían el uso de anticoncepción oral, la salpingo-ooforectomía bilateral (o anexectomía bilateral), la ligadura de trompas, la histerectomía y la lactancia materna. Ahora último, se ha planteado el rol protector de algunos medicamentos, como el caso de la metformina y las estatinas.

Las estadísticas internacionales establecen que 240.000 mujeres aproximadas serán diagnosticadas de forma anual con un cáncer de ovario. De ellas, poco menos de 150.000 morirán, en igual período, por esta causa. Para Chile, los registros Globocan estiman una incidencia anual de 6,6/100.000 y una mortalidad de 3,4/100.000 mujeres. Así, el cáncer de ovario constituye la octava causa de cáncer y la novena causa de muerte por cáncer en mujeres chilenas. Dentro de los cánceres ginecológicos, es solo antecedido por el cáncer de mama y de cuello uterino. De hecho, el registro nacional más reciente disponible establece que 415 mujeres fallecieron por esta causa el 2012. Finalmente, los registros de los últimos 10 años muestran una tendencia en aumento de la mortalidad asociada

a este cáncer (Figura 76-3). Ello se explica en parte por el aumento de la expectativa de la vida de la mujer y con probabilidad por los factores ambientales proinflamatorios que predisponen a su mayor ocurrencia; por ejemplo, el aumento de la prevalencia de obesidad.

**Figura 76-3. Tasa de mortalidad por cáncer de ovario en Chile (1997-2010)**

## TAMIZAJE PARA DETECCIÓN PRECOZ

A la fecha no existe una estrategia de tamizaje efectivo para la detección precoz de cáncer de ovario, peritoneo o de trompas de Falopio. El uso combinado de examen pélvico periódico, ultrasonografía transvaginal y de marcadores tumorales (ejemplo, CA 125) no han mostrado niveles de sensibilidad y especificidad que justifiquen su uso rutinario.

## CÁNCER DE OVARIO DE TIPO FAMILIAR O HEREDITARIO

Entre el 5% y 10% aproximado de los cánceres de ovario, trompas de Falopio y peritoneo se asocian a síndromes hereditarios. Dentro de ellos podemos mencionar algunos de los siguientes:

1. Síndrome de cáncer de ovario-mama, asociado a mutaciones en los genes BRCA1 (cromosoma 17) y BRCA2 (cromosoma 13). Las mujeres portadoras de la mutación BRCA1 y 2 tienen un riesgo acumulado en su vida de padecer cáncer de mama de 52% y 47%, respectivamente; mientras que sus riesgos acumulados de cánceres epiteliales de ovario, peritoneal y trompas de Falopio son entre 20% y 50%, y 10% y 20%, respectivamente. Los criterios clínicos para indicar el estudio de los genes

BRCA1 y 2 tienen una tasa de detección de mutaciones que van entre 20% y 25% (Tabla 76-1), lo que quiere decir que en el 75-80% de las mujeres que se sospecha un patrón hereditario, y se cumple con los criterios de estudio, no es posible identificar ninguna mutación. Estos cánceres se presentan de modo típico a una edad más temprana que las formas esporádicas. Así, en el caso del cáncer de mama el riesgo de desarrollarlo presenta un pico entre los 25 y 40 años, mientras que el riesgo para los cánceres epiteliales de ovario, peritoneal y de trompa de Falopio aumenta desde los 40 años para la mutación BRCA1 y desde los 50 años para BRCA2. Este síndrome se asocia también al incremento del riesgo relativo de la neoplasia de páncreas ( $RR \sim 3,5$ ), vesícula biliar y vías biliares ( $RR \sim 5,0$ ), gástrico ( $RR \sim 2,6$ ) y melanoma ( $RR \sim 2,6$ ). En relación a la histología más común, esta corresponde a la variedad serosa. En este grupo de pacientes se ha discutido el uso de mastectomía bilateral profiláctica, la que reduce el riesgo de cáncer de mama en 90% en las mujeres portadoras. Además, se ha discutido la realización de anexectomía bilateral profiláctica, con una reducción de riesgo de 80% de cánceres epiteliales de ovario y trompa, y una reducción del

**Tabla 76-1.** Criterios de selección para indicar estudio de los genes BRCA1 y 2 (US Preventive Task Force)

<b>Independiente de la historia familiar si:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujer con cáncer de mama y cáncer de ovario sincrónico o metacrónico.</li> <li>• Cáncer de mama antes de los 30 años.</li> <li>• Cáncer de mama bilateral antes de los 40 años.</li> </ul>
<b>Dos o más familiares directos afectos a cáncer de mama y/o cáncer de ovario, si se cumple al menos una de las siguientes características:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer de mama en varón o</li> <li>• Historia de cáncer de ovario, trompa de falopio, primario peritoneal o</li> <li>• Ambos casos de cáncer de mama diagnosticados antes de los 50 años o</li> <li>• Un cáncer de mama bilateral y el otro diagnosticado con menos de 50 años.</li> </ul>
Tres o más familiares directos con cáncer de mama y/o cáncer de ovario, independiente de la edad.

53% de cáncer de mama en portadoras de la mutación si la paciente es premenopáusica al momento de realizarla. El riesgo de detectar un cáncer epitelial de ovario o de trompa oculto al momento de la anexectomía bilateral profiláctica es de entre 2,5% y 4,4%. Esta última es la única estrategia que ha demostrado reducir la mortalidad por cáncer de mama y ovario como también la mortalidad global en estas mujeres.

2. Síndrome de Lynch. El cáncer de endometrio y ovario forman parte del espectro de neoplasias asociadas al síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (HNPCC, del inglés *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*). Es una enfermedad hereditaria con patrón autosómico dominante, debido a mutaciones en genes reparadores del ADN (MSH2, MLH1, MSH6 y PMS2). El riesgo acumulado a lo largo de la vida en mujeres portadoras del síndrome de Lynch de padecer cáncer de endometrio puede ser de hasta 70%, mientras que el de padecer cáncer epitelial de ovario va entre el 3% y 14% (comparado con 1,5% en la población general). Al igual que con las mujeres portadoras de mutaciones de BRCA, aquellas con síndrome de Lynch desarrollarán cánceres epiteliales de ovario a edades más tempranas que la población general (45 años vs. 60 años). Junto a ello, el riesgo acumulado en esta población de padecer cáncer de colon va entre el 40% y 60%, también de inicio más temprano. Además, se asocia a un riesgo aumentado de padecer cáncer de piel, gástrico, páncreas y vías biliares, vías urinarias, próstata e intestino delgado. Los criterios diagnósticos más usados son los de Amsterdam II y los de Bethesda, siendo estos últimos (Tabla 76-2) los que entregan una mayor sensibilidad pronóstica de ser portador de una mutación (50-92%). Las formas histológicas más común de cánceres epiteliales de ovario asociado a este síndrome son la histología

**Tabla 76-2. Criterios de selección para indicar estudio de Síndrome de Lynch (Bethesda)**

Cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años.
Presencia de cáncer colorrectal sincrónico o metacrónicos, o de cáncer colorrectal y un tumor asociado a HNPCC*, independiente de la edad.
Cáncer colorrectal con histología de tumor de IMS alta (linfocitos infiltrantes de tumor, reacción Crohn-like, diferenciación mucinosa/anillo de sello o medular) diagnosticado antes de los 60 años.
Cáncer colorrectal y uno o más familiares de primer grado con un tumor asociado a HNPCC* diagnosticado antes de los 50 años.
Cáncer colorrectal y dos o más familiares de primer o segundo grado con un tumor asociado a HNPCC independiente de la edad de diagnóstico.

\* Tumores asociados a HNPCC: colorrectal, endometrial, gástrico, ovario, páncreas, uréter y pelvis renal, tracto biliar, cerebral, adenomas sebáceos y queratoacantoma, y tumores de intestino delgado.

endometriode y de células claras. Dado el riesgo que implica esta mutación, se puede ofrecer histerectomía y anexectomía bilateral profiláctica a mujeres portadoras que han finalizado su deseo de paridad, aunque no existe una evidencia que esta conducta se traduzca en un beneficio en la supervivencia. Junto a ello se recomienda la evaluación periódica mediante colonoscopía, a partir de los 50 años, a esta población portadora.

3. Más reciente se ha descrito un síndrome hereditario de cáncer epitelial de ovario asociado a la mutación de ARID1, el cual se vincula al cáncer de la variedad histológica endometriode o de células claras.

### Presentación clínica y diagnóstico

La edad más común de presentación de los cánceres invasores originados en el ovario, el peritoneo y la trompa de Falopio oscila entre los 60 y 64 años, en la séptima década de la vida.

Tal como lo mencionamos de modo previo, la excepción a ello son los cánceres hereditarios que se presentan a edad más temprana. La forma de presentación inicial de estas tres entidades puede ser aguda o subaguda. Dentro de las formas agudas destacan el derrame pleural con insuficiencia respiratoria, la obstrucción intestinal asociada a carcinomatosis peritoneal y menos comúnmente como enfermedad tromboembólica. Sin embargo, la forma más común es la subaguda, con síntomas abdominopelvianos inespecíficos que remedian un cuadro gastrointestinal (ejemplo, distensión abdominal, saciedad precoz, dolor y polaquiuria) o la pesquisa de un tumor anexial, ya sea como hallazgo del examen físico o en un estudio de imágenes solicitado por otra causa. Formas más infrecuentes de presentación son los síndromes paraneoplásicos (ejemplo, dermatomiositis, hipercalcemia maligna, virilización) o su pesquisa en una citología alterada o Papanicolaou mediante el hallazgo de células glandulares atípicas o AGUS (alteración que más habitualmente se origina en una patología cervical o endometrial, y en menos del 5% de los casos corresponde a un cáncer epitelial de ovario).

El 75% aproximado de los cánceres de ovario serán diagnosticados en estado avanzado (estadios III y IV de la clasificación FIGO), pese a usar distintas modalidades de tamizaje; por ejemplo, ultrasonografía pelviana periódica con o sin asociación a la medición de marcadores séricos vinculados a malignidad. Más dramático aún, es el hecho de que pese al uso combinado de diferentes terapias: cirugía, quimioterapia, hormonoterapia y terapias biológicas, la sobrevida continúa siendo inferior al 40% a cinco años.

Frente a la sospecha (ejemplo, tumor anexial complejo a la ultrasonografía) o su diagnóstico clínico, siempre se deberá realizar una historia clínica detallada, enfatizando en la búsqueda de los signos y síntomas característicos, la presencia de compromiso del estado general y de los antecedentes familiares que orienten a un síndrome de cáncer de ovario hereditario o familiar. Esto último es muy importante para la

consejería familiar y la consideración de medidas efectivas tendientes a reducir la mortalidad por esta condición; por ejemplo, salpingooforectomía profiláctica. Junto a ello, nunca se debe omitir un examen clínico completo que incluya tacto vaginal y rectovaginal.

La utilidad de los exámenes de laboratorio e imagenología está en estimar la capacidad de la paciente para tolerar una cirugía mayor, en definir la extensión y compromiso de otros órganos por la enfermedad, en descartar un origen extraovárico del tumor (ejemplo, metástasis de cáncer de mama o de colon) y establecer la existencia de un segundo primario sincrónico (ejemplo, cáncer de endometrio). Dentro de los exámenes de laboratorio iniciales debiera solicitarse un hemograma, VHS o PCR, un perfil hepático, un perfil bioquímico (albúmina), BUN/creatinina y en especial: la medición sérica de marcadores tumorales.

Por lo habitual, al momento del diagnóstico, la paciente con un cáncer de ovario epitelial tendrá un marcador tumoral muy elevado. El marcador por excelencia del cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio y primario peritoneal es el CA 125, encontrándose elevado en más del 80% de los cánceres epiteliales de ovario avanzados (en especial en el carcinoma seroso de alto grado) y en 50% de los de estadio precoz. Otros marcadores que pueden ser útiles en el discernimiento del origen tumoral (carcinomatosis peritoneal sin tumor anexial) o diagnóstico diferencial respecto de los tumores metastásicos al ovario son el antígeno carcinoembrionario o CEA (origen digestivo), el CA 15-3 (origen mamario) y el CA 19-9 (por lo común elevado en tumores originados en el páncreas y las vías biliares). Cabe recordar que no todos los cánceres de ovario son de origen epitelial. Dentro de estas otras formas de cáncer de ovario están los tumores originados en el estroma gonadal y los cordones sexuales y en las células germinales. En particular, en tumores de predominio sólido y con signos de estrogenización o androgenización (virilización) inapropiadas, se puede solicitar inhibina-B para descartar o

confirmar un tumor originado en el estroma o cordones sexuales; por ejemplo, tumor de células de la granulosa o de Sertoli-Leydig. En pacientes menores de 30 a 40 años, un tumor complejo o de predominio sólido puede ser originado desde las células germinales. En dicha sospecha, la medición de alfa fetoproteína, beta-HCG y LDH será de gran utilidad.

La medición e interpretación de un marcador elevado será útil en la predicción de malignidad de un tumor anexial sospechoso, en la evaluación de la respuesta adecuada al tratamiento y en la pesquisa de recurrencia durante el seguimiento.

Cabe señalar que la presencia de marcadores tumorales elevados no necesariamente predice un mal pronóstico de la enfermedad, pero su elevación puede orientar sobre las dificultades que se encontrarán para lograr extirpar por completo la enfermedad (citorreducción óptima, una variable pronóstica significativa en este cáncer) y la necesidad de efectuar una cirugía extensa y compleja que incluya el abordaje no solo de la pelvis, sino del abdomen superior. De hecho, la caída menor a un logaritmo del valor basal puede reflejar o predecir una cirugía incompleta.

En relación a la imagenología, de vital importancia será la realización de una ultrasonografía transvaginal para la evaluación inicial de todo tumor anexial. Para maximizar su eficacia diagnóstica será trascendental que el operador sea confiable y que este incorpore en el informe los criterios de sospecha o las características que permite asignar puntaje y estimar riesgo de malignidad. Dentro de ellos cabe mencionar el uso del *score* de GIRADS (símil del BI-RADS utilizado en la mama) o las B o M *rules* de la IOTA. De esta forma, ante el hallazgo de un tumor complejo, en presencia de ascitis o implantes peritoneales, y con un marcador tumoral elevado, la paciente debiera ser derivada lo antes posible al subespecialista, porque la evidencia sustenta que el manejo inadecuado impacta de manera negativa en el pronóstico de las pacientes portadoras de cáncer epitelial de ovario. De hecho, cuando la cirugía de etapificación o la citorreducción es

realizada por un ginecólogo oncólogo, hay menor necesidad de adyuvancia posterior a la cirugía de etapificación y mayor chance de alcanzar una citorreducción óptima cuando se compara con lo realizado por el ginecólogo no entrenado o el cirujano general.

Otros exámenes radiológicos útiles en la evaluación de un posible cáncer de ovario incluyen a la tomografía de tórax, abdomen y pelvis (TAC-TAP), la resonancia de pelvis con contraste y el PET-TC. De todas estas herramientas, es la tomografía la que posee la mayor costoefectividad, a similares sensibilidad y especificidad con los otros métodos, para el estudio de la extensión de la enfermedad tumoral. La resonancia es en particular útil cuando se enfrenta un tumor complejo de características inciertas a la ultrasonografía hecha por un operador experimentado. Hoy el uso del PET-TC no está indicado para el estudio inicial y se reserva para la pesquisa de enfermedad recurrente.

Otros estudios diagnósticos incluyen la mamografía indicada en pacientes en las cuales hay historia familiar o personal donde se sospecha que el tumor ovárico pueda ser metastásico de ese origen y la endoscopía digestiva alta o colonoscopía en pacientes que presentan síntomas sugerentes de compromiso u obstrucción intestinal.

El diagnóstico definitivo lo dará el estudio histológico al momento de la laparotomía o laparoscopía diagnóstica, y en ocasiones por el hallazgo de células neoplásicas malignas en líquido ascítico. Frente a la sospecha preoperatoria de malignidad, es indispensable realizar biopsia intraoperatoria o contemporánea por congelación. Es fundamental para ello contar con un patólogo entrenado en el diagnóstico diferencial de neoplasias ováricas para otorgar un tratamiento óptimo según el tipo de tumor que se trate. Frente a la duda diagnóstica, en pacientes jóvenes, la alternativa debe ser un manejo conservador a fin de preservar la fertilidad. Siempre existe la posibilidad de reexplorar frente a un diagnóstico de cáncer invasor en la biopsia diferida.

## Etapificación

El sistema de etapificación actualmente en uso es el propuesto por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en el 2014 (Tabla 76-3), donde se agrupan el cáncer epitelial de ovario, cáncer de trompas de Falopio y el carcinoma primario peritoneal. La etapificación es quirúrgica y debe ser realizada idealmente por un ginecólogo oncólogo. El abordaje habitual y recomendado para el manejo de estas neoplasias es la vía abierta, aunque cada vez más se acumula experiencia, en centros especializados, que ratifica la factibilidad y seguridad del abordaje laparoscópico, en particular para la etapificación. La incisión debe ser vertical para permitir una exposición adecuada de toda la cavidad abdominal (laparotomía media infra y supraumbilical). Abierto el abdomen se deben tomar muestras de ascitis o citología por lavado con suero fisiológico. Se debe efectuar una exploración abdominal, retroperitoneal y pelviana completa, examinando los diafragmas y tomando biopsias de todas las áreas sospechosas.

Si no se cuenta con un diagnóstico histológico previo a la cirugía, se debe realizar una biopsia intraoperatoria del anexo comprometido o del ovario (si resulta más fácil de extirpar y está muy comprometido, normalmente denominado como *omental cake* o “queque omental”). Si se trata de un carcinoma primario peritoneal, se puede enviar muestras de implantes peritoneales u omentales. Confirmado el diagnóstico y dependiendo de la extensión de la enfermedad, el paso siguiente será la etapificación, en aquellos casos con enfermedad en apariencia confinada al ovario o la pelvis, o la citorreducción óptima quirúrgica, si la enfermedad está diseminada.

En el caso de la etapificación, esta incluirá la realización de una histerectomía total, con remoción de ambos anexos, una omentectomía infracólica, linfadenectomía sistemática pelviana y paraaórtica, biopsias aleatorias de las superficies peritoneales más comúnmente afectadas (ejemplo, superficie infradiafragmática, goteras parietocálicas, etcétera) y muestreo de cualquier

adherencia existente. En el caso que la histología demuestre un tumor mucinoso, la linfadenectomía sistemática puede ser omitida, dado el raro compromiso ganglionar secundario a esta histología (~2%). Sin embargo, para esta histología se debe realizar apendicectomía. En los tumores de bajo potencial maligno (ver más adelante), si la biopsia intraoperatoria es confiable, tampoco se justifica efectuar una linfadenectomía. Para aquellas pacientes con enfermedad avanzada, el objetivo será la citorreducción óptima (idealmente a nivel microscópico). Alcanzar dicho objetivo es una de las variables pronósticas más importantes para este tipo de tumores. De considerarse no factible alcanzar dicho objetivo, es preferible no realizar cirugías incompletas y privilegiar otras modalidades de tratamiento como por ejemplo el uso de neoadyuvancia, seguida por una cirugía de intervalo.

Una situación especial es la ocurrencia de estos cánceres en mujeres en edad fértil, con deseos de paridad y en la cuales la enfermedad estaría confinada a un ovario (estadio IA). En ellas es posible considerar la etapificación con un manejo conservador, preservando el útero y el anexo contralateral.

## Tratamiento

El enfrentamiento terapéutico habitual de estas neoplasias involucra el uso de cirugía exclusiva o en combinación con quimioterapia, ya sea neoadyuvante o adyuvante.

**Cirugía primaria.** Tal como lo señalamos antes, el objetivo principal de la cirugía es la remoción de toda la enfermedad visible o citorreducción completa (conocido como dejar en R0 o enfermedad microscópica). Esto se ha relacionado con un mejor pronóstico y un aumento significativo en la expectativa de sobrevida. De hecho, el volumen de enfermedad residual que se deja después de una cirugía de citorreducción se correlaciona inversamente con la sobrevida. Ello ha sido confirmado en una revisión sistemática de 11 estudios retrospectivos donde la citorreducción

**Tabla 76-3.** Sistema de estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) de cáncer de ovario, trompas de falopio y cáncer primario peritoneal. 2014

Estadio FIGO	Definición
I	Tumor confinado a los ovarios o trompas de falopio.
IA	Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o trompa de falopio; sin tumor en la superficie del ovario ni trompa de falopio; sin células malignas en la ascitis o lavado peritoneal.
IB	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsula intacta) o trompas de falopio; sin tumor en la superficie del ovario ni trompa de falopio; sin células malignas en la ascitis o lavado peritoneal.
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas de falopio, con:
IC1	Rotura del tumor durante la cirugía.
IC2	Cápsula rota previo a la cirugía o tumor en la superficie del ovario o trompas de falopio.
IC3	Células malignas en la ascitis o lavado peritoneal.
II	Tumor que involucra uno o ambos ovarios o trompas de falopio con extensión pelviana (bajo el borde de la pelvis) o cáncer peritoneal*.
IIA	Extensión y/o implantes sobre el útero y/o trompa(s) y/u ovarios.
IIB	Extensión a otros tejidos pelvianos intraperitoneales.
III	Tumor que involucra uno o ambos ovarios o trompas de falopio con confirmación histológica o citológica de diseminación al peritoneo fuera de la pelvis y/o metástasis a los linfonodos retroperitoneales.
IIIA	Linfonodos retroperitoneales positivos y/o metástasis microscópicas fuera de la pelvis.
IIIA1	Linfonodos retroperitoneales positivos (comprobados por histología o citología).
IIIA1(i)	Metástasis de hasta 10 mm de diámetro mayor.
IIIA1(ii)	Metástasis de más de 10 mm de diámetro mayor.
IIIA2	Compromiso peritoneal extrapelviano microscópico, con o sin linfonodos positivos.
IIIB	Metástasis peritoneales macroscópicas fuera de la pelvis de hasta 2 cm de diámetro mayor, con o sin linfonodos positivos.
IIIC	Metástasis peritoneales macroscópicas fuera de la pelvis de más de 2 cm de diámetro mayor (incluye extensión a la cápsula hepática y esplénica sin compromiso del parénquima), con o sin linfonodos positivos.
IV	Metástasis a distancia, excluyendo las metástasis peritoneales.
IVA	Derrame pleural con citología positiva.
IVB	Metástasis de parénquima y metástasis a órganos extra abdominales (incluyendo linfonodos inguinales y linfonodos extra abdominales)**.

\* Las adherencias densas con células tumorales comprobadas por histología justifica subir a estadio II.

\*\* La infiltración transmural del intestino y/o los depósitos umbilicales son estadio IVB.

óptima ( $< 1$  cm según la definición del GOG) se asocia a un aumento significativo en la sobrevida global al compararla con la citorreducción subóptima con enfermedad  $> 1$  cm (HR 1,36; IC 95% 1,10 – 1,68). Más evidente es el aumento en la sobrevida global con R0 (HR 2,20; IC 95% 1,90 – 2,54).

El abordaje laparoscópico es de mucha utilidad para la confirmación diagnóstica en la paciente joven con tumor anexial sospechoso y cuando hay dudas sobre la factibilidad de una citorreducción completa. Ello evita laparotomías extensas e innecesarias donde el riesgo oncológico es intermedio o bajo, o donde se sospecha que la citorreducción óptima no será posible o exenta de riesgo mayor para la paciente. Una vez confirmada la factibilidad de la citorreducción, lo recomendado es convertir la cirugía a la vía abierta (en casos excepcionales, se podrá alcanzar tal objetivo por la vía laparoscópica).

En el 25% aproximado de las mujeres con cáncer epitelial de ovario, este se detecta en estadio precoz (estadio I). Dependiendo de la experiencia del cirujano y características de la paciente, la estadificación puede efectuarse por vía abierta, laparoscópica o con asistencia de robot. La estadificación completa cobra especial relevancia cuando se considera la posibilidad de preservar la fertilidad.

Es importante recalcar que para pacientes que se presentan con enfermedad avanzada (estadio II a IV), la opción de citorreducción debe estar siempre supeditada a la condición médica de la paciente y el riesgo quirúrgico que el procedimiento realizado en ella conlleve. En muchas ocasiones, alcanzar la citorreducción óptima involucra varias horas de cirugía, que puede requerir de cirugía extensa pélvica: ooforectomía radical o exanteración posterior modificada, que incluyan resecciones de intestino delgado y grueso, y remoción de enfermedad en el abdomen superior que además de la omentectomía supramesocólica puede incluir esplenectomía, hepatectomía parcial y resección diafragmática para lograr el resultado óptimo.

En relación a llevar a cabo una citorreducción subóptima o derivaciones internas por áreas de obstrucción intestinal por enfermedad, estas se justifican solo con el fin de paliar síntomas o permitir el uso posterior de la quimioterapia neoadyuvante. Nunca debe permitirse una citorreducción subóptima como alternativa terapéutica basada en la inexperiencia del cirujano. En tales casos es preferible la referencia a un centro donde sea factible alcanzar la citorreducción óptima o en su defecto privilegiar la neoadyuvancia con quimioterapia seguida de cirugía de intervalo.

Tal como lo señalamos en los párrafos previos, la quimioterapia neoadyuvante es la alternativa para mujeres que no son candidatas a una citorreducción óptima, ya sea porque su condición médica no lo permite o por la extensión de su enfermedad. En estas pacientes siempre debe hacerse una evaluación de la respuesta a la quimioterapia con una tomografía de tórax, abdomen y pelvis al cabo de tres ciclos de quimioterapia. Ello tiene la finalidad de evaluar la factibilidad de realizar una cirugía de intervalo y lograr la citorreducción óptima. La neoadyuvancia también constituye una alternativa para aquellos casos donde la cirugía inicial no logró la citorreducción óptima. Es importante enfatizar que la neoadyuvancia no constituye la mejor opción terapéutica. La evidencia existente muestra sobrevidas más prolongadas en pacientes que fueron sometidas a citorreducción completa primaria y que con posterioridad respondieron de modo adecuado a la quimioterapia adyuvante.

El rol de la cirugía no se limita al tratamiento primario, sino también al manejo de la recurrencia. En general, los mejores resultados en este escenario se observarán en aquellas pacientes que recurren en forma localizada (uno a dos sitios) y con un intervalo mayor a 12 o 24 meses desde que se termina la quimioterapia.

#### **Quimioterapia:**

**Estadio precoz.** La quimioterapia adyuvante está indicada en la mayoría de los casos de cáncer epitelial de ovario, peritoneo y trompas de

Falopio. Constituyen una excepción los tumores IA e IB de bajo grado, bien estadiificados, donde la sobrevida global a cinco años con cirugía exclusiva supera el 90%. Esto se demostró en un estudio aleatorizado (ACTION), en el que se observó que la quimioterapia no ofrece beneficios en términos de sobrevida libre de progresión o en sobrevida global a este grupo de pacientes.

Todos los tumores en aparente estadio precoz que no han sido estadiificados de manera adecuada, los estadio IC, los IA o IB de alto grado, y los tumores de células claras (en estadio I), tienen indicación de quimioterapia.

A la fecha existe una discusión en el número de ciclos a administrar. De acuerdo con el estudio GOG 157, el uso de 6 versus 3 ciclos de carboplatino ( $AUC = 6 \text{ mg/ml} \times \text{min intravenoso}$ ), con paclitaxel ( $175 \text{ mg/m}^2$  intravenoso), muestra una tendencia no significativa a la menor recurrencia (20% versus 25%), sin diferencias en sobrevida global a cinco años (83% versus 81%). Más aún, un mayor número de ciclos se asocia a más toxicidad neurológica y hematológica. Por tanto para la mayoría de los casos bastaría el uso de tres ciclos. El mayor beneficio de dar seis ciclos estaría en los cánceres epiteliales de ovario de alto grado y los casos no etapificados por completo.

**Estadio avanzado.** Las pacientes con cáncer epitelial de ovario, tumores peritoneales y de la trompa de Falopio en estadios avanzados (II, III y IV) tienen indicación de quimioterapia adyuvante. El esquema de carboplatino con paclitaxel intravenoso (IV) constituye la primera línea de quimioterapia, administrándose por lo habitual seis ciclos, siempre que las condiciones de la paciente y el perfil de toxicidad lo permitan. No hay evidencia que demuestre que administrar más de seis ciclos de quimioterapia mejore el pronóstico, pero sí de que aumenta la toxicidad asociada al tratamiento.

El momento del inicio de la quimioterapia adyuvante no debiera ser pospuesto más allá de 2 a 4 semanas posterior a la cirugía, dado que algunos estudios sugieren que el retraso mayor a un mes

(sobre todo si la citorreducción no fue completa) impacta de modo negativo en el pronóstico.

La administración de la quimioterapia combinada, tanto por vía intravenosa e intraperitoneal (IV/IP), ha mostrado mejor sobrevida libre de progresión y global en mujeres adecuadamente citorreducidas ( $a < 1 \text{ cm}$ ), comparado con la administración exclusiva por vía IV. Sin embargo, tal esquema también muestra un peor perfil de toxicidad. Esto se probó en el estudio GOG 172, en el que se compararon seis ciclos de quimioterapia IV/IP (paclitaxel  $135 \text{ mg/m}^2$  IV en día 1 + cisplatino  $100 \text{ mg/m}^2$  IP en día 2 + paclitaxel  $60 \text{ mg/m}^2$  IP en día 8) versus seis ciclos de quimioterapia IV, demostrándose medianas de sobrevida libre de progresión (23,8 versus 18,3 meses) y sobrevidas globales (65,6 versus 49,7 meses) significativamente mejores para el grupo tratado con el esquema de vías combinadas. Más importante aún, en pacientes con citorreducción completa este esquema muestra medianas de sobrevida por sobre los 120 meses. Todo esto refuerza la necesidad de alcanzar la citorreducción óptima mediante cirugía primaria.

En pacientes con citorreducción subóptima se puede ofrecer un esquema de dosis densa, usando carboplatino cada tres semanas y paclitaxel de forma semanal por vía IV por un total de 15 semanas, en particular si la histología no es mucinosa o células claras. Esto se desprende del estudio aleatorizado realizado en la población japonesa (JGOG 3016), en el que se demostró que en este subgrupo mejoraba de forma significativa la mediana de sobrevida libre de progresión (28,7 versus 17,5 meses) y de sobrevida global (100,5 versus 61,2 meses), comparado con el esquema de administración IV cada 3 semanas por 6 ciclos.

La adición de inhibidores de la angiogénesis, en especial bevacizumab, a la quimioterapia de primera línea ha sido evaluada en dos estudios aleatorizados (GOG 218 e ICON7). Hasta ahora su incorporación ha mostrado una mejoría en la sobrevida libre de progresión, pero no en la sobrevida global, por lo que su uso aún se considera controversial.

Quimioterapia de mantención. A la fecha no existe una evidencia que avale su utilidad.

## Seguimiento

El seguimiento se iniciará una vez terminado el tratamiento de primera línea. Dicho seguimiento será predominantemente clínico, incluyendo pesquisa de síntomas y de signos al examen clínico que sugieran recurrencia. Se recomienda una periodicidad de visitas cada 3 meses los primeros dos años y luego entre 4 y 6 meses hasta el quinto año. Desde entonces, y en ausencia de recurrencia, el seguimiento puede ser de frecuencia anual y de por vida. Es recomendable pero no indispensable solicitar un CA 125 en cada visita, en particular si este se encontraba alterado al momento del diagnóstico. La solicitud de otros exámenes: hemograma, perfil bioquímico, ultrasonografía transvaginal o tomografía, dependerá de los hallazgos clínicos. Cabe señalar que si bien el seguimiento con CA 125 puede adelantar el momento del diagnóstico y reintervención de una recurrencia, esta estrategia no ha demostrado mejorar el pronóstico de la paciente comparado con aquellos casos en los cuales el diagnóstico se hace basado en hallazgos clínicos.

## Recurrencia

La probabilidad global de recurrencia para estas entidades es alrededor del 60% y supera el 80-85% en los estadios III y IV. La detección de la recurrencia puede ser hecha mediante el uso de marcadores tumorales (CA 125) o por la aparición de signos clínicos o radiológicos de progresión. Se recomienda reiniciar el tratamiento basado en signos y síntomas de recurrencia de cáncer epitelial de ovario más que basado en la elevación exclusiva de CA 125.

La mayoría de las recurrencias son intraabdominales, por lo que toda paciente puede ser candidata potencial a una citorreducción secundaria. No se benefician de ella las pacientes con localizaciones múltiples ( $\geq 3$  sitios) y que recurren antes de 6 meses de concluido el tratamiento primario. Dichas pacientes se consideran

resistentes a la quimioterapia basada en platino y en ellas se debe ofrecer esquemas alternativos. Las pacientes que recurren entre 6 y 12 meses, se consideran sensibles al platino, pero no son las mejores candidatas a una citorreducción secundaria. Tal como lo señalamos previamente las mejores candidatas son aquellas que se encuentran en buenas condiciones generales, que tienen enfermedad localizada y que tienen un intervalo a la recurrencia mayor a 12 meses. Toda paciente que sea sometida a citorreducción secundaria debe recibir de nuevo quimioterapia.

Aquellas pacientes catalogadas como sensibles al platino pueden recibir otra vez esquemas basados en platino como segunda línea. Esquemas alternativos para este tipo de pacientes son los dobletes con paclitaxel, doxorrubicina liposomal y gencitabina. En aquellas pacientes con hipersensibilidad o neurotoxicidad al paclitaxel, puede usarse en su reemplazo gencitabina o doxorrubicina liposomal. Ante toxicidad a ambos agentes, se puede utilizar esquemas de segunda línea con monodroga; por ejemplo, etopósido, topotecan, doxorrubicina liposomal, gencitabina, nabpaclitaxel.

Las pacientes resistentes al platino tienen *per se* un mal pronóstico. En estas pacientes debe preferirse esquemas con monodroga para evitar toxicidades excesivas e injustificadas. Dentro de las drogas utilizadas en este escenario se encuentran: doxorrubicina liposomal, paclitaxel, docetaxel, nabpaclitaxel, etopósido, topotecan, gencitabina y pemetrexed. Todas estas drogas tienen tasas de respuesta que no superan el 20-25%.

El uso de bevacizumab en recurrencia se ha estudiado en el contexto de pacientes sensibles al platino (estudio OCEANS). Su adición al esquema de segunda línea ha mostrado una mejoría significativa en la mediana de sobrevida libre de progresión (12 versus 8 meses), sin diferencias en sobrevida global (33 versus 35 meses), comparado con pacientes tratadas con quimioterapia exclusiva. Bevacizumab también se ha estudiado en pacientes resistentes al platino (estudio AURELIA). La adición de esta droga a

paclitaxel, topotecan o doxorrubicina liposomal se asoció a una mayor tasa de respuesta (31% versus 13%) y a una reducción en el riesgo de progresión de enfermedad, pero sin impacto en la sobrevida global, al compararlo con quimioterapia exclusiva. Un subgrupo que se benefició en particular de la adición de bevacizumab fueron las pacientes con ascitis, dado que solo 2% de ellas requirió paracentesis evacuadores comparado con el 17% de las que recibieron quimioterapia sola.

La quimioterapia de tercera línea, ante un fracaso de la segunda línea, en general no aporta más de 10% de tasa de respuesta. La citorreducción terciaria en el contexto de una paciente sensible al platino cuenta con escasa evidencia, pero en pacientes adecuadamente seleccionadas puede prolongar la sobrevida.

## Pronóstico

La sobrevida a cinco años por estadios se expone en la Tabla 76-4.

En general, los factores independientes que afectan el pronóstico son:

- Estadio al momento del diagnóstico
- Tipo histológico y grado

- Diámetro tumoral de la enfermedad residual posterior a la cirugía de citorreducción

Al analizar a las pacientes con cáncer epitelial de ovario, de la trompa de Falopio o del peritoneo tratados con cirugía primaria y seis ciclos de quimioterapia adyuvante con esquema de platino más paclitaxel, los mayores factores pronósticos asociados a un mejor resultado en sobrevida son: ser joven, tener un bajo o nulo volumen de enfermedad residual, poseer un buen estado general y tener histología serosa.

Las mujeres jóvenes tienden a tener mejor pronóstico, debido a que la probabilidad de tener un tumor de histología menos agresiva y de menor grado son mayores, junto a que suelen tener un mejor estado general. Asimismo, las mujeres portadoras de mutaciones genéticas en BRCA parecieran tener mejor pronóstico que las no portadoras.

El volumen residual es el único factor pronóstico que puede manejar el cirujano. Por ende, cobra importancia la experiencia, el juicio y el esfuerzo del cirujano por lograr la resección completa.

**Tabla 76-4.** Sobrevida global del cáncer de ovario según estadio FIGO entre 1999 y 2001 (SEER Database)

Estadio FIGO	Sobrevida global (%)		
	1 año	2 años	5 años
IA	98,4	96,2	89,6
IB	100	93,9	86,1
IC	96,3	91,4	83,4
IIA	93	87,2	70,7
IIB	93,4	84,5	65,5
IIIA	88,1	72,6	46,7
IIIB	85,7	70,6	41,5
IIIC	84,8	64,5	32,5
IV	72,4	48,4	18,6

## TUMORES DE OVARIO DE BAJO POTENCIAL MALIGNO (BORDERLINE)

Dentro de los tumores malignos originados en el epitelio superficial del ovario se encuentran los tumores de bajo potencial maligno o tumores de malignidad límitrofe o tumores *borderline*. Este tipo de tumores se incluyen dentro de los cánceres de ovario tipo I y tienden a afectar a mujeres más jóvenes. Representan el 15% de todos los tumores malignos de origen epitelial.

Cerca del 75% de ellos se presentan en estadio I al momento del diagnóstico, siendo el más frecuente la histología serosa. Es poco común el compromiso ganglionar linfático en este tipo de tumores, por lo que la etapificación quirúrgica ganglionar es discutible. La remoción de ganglios en ausencia de compromiso macroscópico no tendría beneficio en la sobrevida.

El diagnóstico histológico de este tipo de tumores se basa en el análisis del tumor primario y requiere de una evaluación exhaustiva.

Su pronóstico es muy bueno, con sobrevidas por sobre 95% a 10 años cuando son tratados con cirugía exclusiva. En ocasiones pueden progresar a cáncer invasor propiamente tal, y en tales casos su curso tiende a ser indolente y con poca respuesta a la quimioterapia. Esto recalca el rol preponderante de la cirugía en el manejo de este tipo de tumores.

Dado su buen pronóstico, en aquellas pacientes en estadio I, con deseos de paridad, la cirugía debe ser la que permita preservar la fertilidad. En tales casos, si el anexo contralateral es normal, la cirugía debiera limitarse a la salpingooforectomía unilateral. En la eventualidad de ausencia del ovario contralateral o de quistes bilaterales, es posible realizar quistectomía del ovario afectado por el tumor.

Para pacientes sin deseos de paridad futura, en estadio precoz, la cirugía debe ser la histerectomía total más salpingooforectomía bilateral.

Aquellos tumores de bajo potencial maligno que se presentan en estadio avanzado deben ser manejados con cirugía de citorreducción

máxima. La presencia de enfermedad residual aumenta el riesgo de recurrencia, pero aun así el pronóstico es mejor comparado con el cáncer de ovario invasor mismo.

En general, este tipo de tumores no se benefician del uso de quimioterapia adyuvante, excepto aquellos casos con enfermedad metastásica y avanzada en los cuales se demuestra implantes invasores.

El seguimiento de estas pacientes debe ser similar a las pacientes con cáncer de ovario invasor. En aquellos casos en que se conserva el ovario debe haber, además de seguimiento mediante imágenes, una ultrasonografía transvaginal.

### Lecturas recomendadas

- Aghajanian C, Blank S, Goff B, Judson P, Teneriello M et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (17): 2039-2046.
- Amor F, Alcazar JL, Vaccaro H, Leon M, Iturra A. GI-RADS reporting system for ultrasound evaluation of adnexal masses in clinical practice: a prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet.* 2011; 38: 450-455.
- Armstrong D, Bundy B, Wenzel L, Huang H, Baergen R et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354: 34-43.
- Bell J, Brady M, Young R, Lage J, Walker J et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2006; 102: 432-439.
- Berek J, Crum C, Friedlander M. FIGO cancer report 2012: cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *IJGO.* 2012; 119S2: S118-S129.
- Bookman M, Brady M, McGuire W, Harper P, Alberts D et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer InterGroup. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 1419-1425.
- Bristow RE, Zahurak ML, Diaz-Montes TP, Giuntoli RL, Armstrong DL. Impact of surgeon and hospital ovarian

- cancer surgical case volume on in-hospital mortality and related short-term outcomes. *Gynecol Oncol.* 2009; 115: 334-338.
- Burger R, Brady M, Bookman M, Fleming G, Monk B et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2473-2483.
- Chan J, Tian C, Monk B, Herzog T, Kapp D et al. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer. *Cancer.* 2008; 112: 2202-2210.
- Chang SJ, Bristow RE. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: redefining 'optimal' residual disease. *Gynecol Oncol.* 2012; 125: 483-492.
- Chi DS, Franklin CC, Levine DA, Akselrod F, Sabbatini P et al. Improved optimal cytoreduction rates for stage IIIC and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach. *Gynecol Oncol.* 2004; 94: 650-654.
- Chi DS, Musa F, Dao F, Zivanovic O, Sonoda Y et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol.* 2012; 124: 10-14.
- Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow up of borderline ovarian tumors. *Oncologist.* 2012; 17 (12): 1515-1533.
- Hofstetter G, Concin N, Braicu I, Chekerov R, Sehouli J et al. The time interval from surgery to start of chemotherapy significantly impacts prognosis in patients with advanced serous ovarian carcinoma – Analysis of patient data in the prospective OVCAD study. *Gynecol Oncol.* 2013; 131: 15-20.
- Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial (JGOG 3016). *Lancet.* 2009; 374: 1331-1338.
- Dizon DS, Weitzen S, Rojan A, Schwartz J, Miller J et al. Two for good measure: six versus eight cycles of carboplatin and paclitaxel as adjuvant treatment for epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006; 100: 417-21.
- Kleppe M, Wang T, Van Gorp T, Slangen BF, Kruse AJ et al. Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: a review. *Gynecol Oncol.* 2011; 123: 610-614.
- McGuire W, Hoskins W, Brady M, Kucera P, Partridge E et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1-6.
- Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 3194-3200.
- Perren T, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann J, Pujade-Lauraine E et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2484-2496.
- Pujade-Laurane E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 1302-1311.
- Timmerman D, Valentim D, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; 15: 500-505.
- Trimbos J, Vergote I, Bolis G, Vermorken J, Mangioni C et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) – Adjuvant Chemo Therapy in Ovarian Neoplasm Trial (ACTION). *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95: 1113-125.
- Vasey P, Jayson G, Gordon A, Gabra H, Coleman R. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 1682-1691.
- Vergote I, Tropé C, Amant F, Kristensen G, Ehlen T et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363 (10): 943-953.

Wakabayashi MT, Lin PS, Hakim AA. The role of cytoreductive/debulking surgery in ovarian cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008; 6: 803-810.

Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2001; 19 (10): 2658-2664.

Zang R, Harter P, Chi D, Sehouli J, Jiang R et al. Predictors of survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery based on the pooled analysis of an international collaborative cohort. *Br J Cancer.* 2011; 105: 890-896.

# Capítulo 77

## CÁNCER DE OVARIO NO EPITELIAL

MAURICIO CUELLO F.

### INTRODUCCIÓN

El ovario como órgano está constituido por la corteza y la médula, e histológicamente está conformado por una diversidad de tejidos, incluyendo entre otros, además del epitelio superficial, el epitelio germinal, el estroma gonadal específico y el no específico. Todos ellos pueden ser fuente de origen de tumores no epiteliales.

En el 2002, la Organización Mundial de la Salud (OMS) congregó a varios especialistas a fin de unificar la clasificación de los diferentes tumores originados en el aparato genital femenino. Además de revisar la clasificación de los tumores originados en el epitelio y estroma superficial, se analizaron los tumores de origen no epitelial, incluyendo los que surgen en las células germinales y los del estroma gonadal y cordones sexuales. En la Tabla 77-1 se resumen las histologías más comunes incluidas en cada uno de estos grupos. En la Figura 77-1 se muestra un ejemplo de cada estirpe.

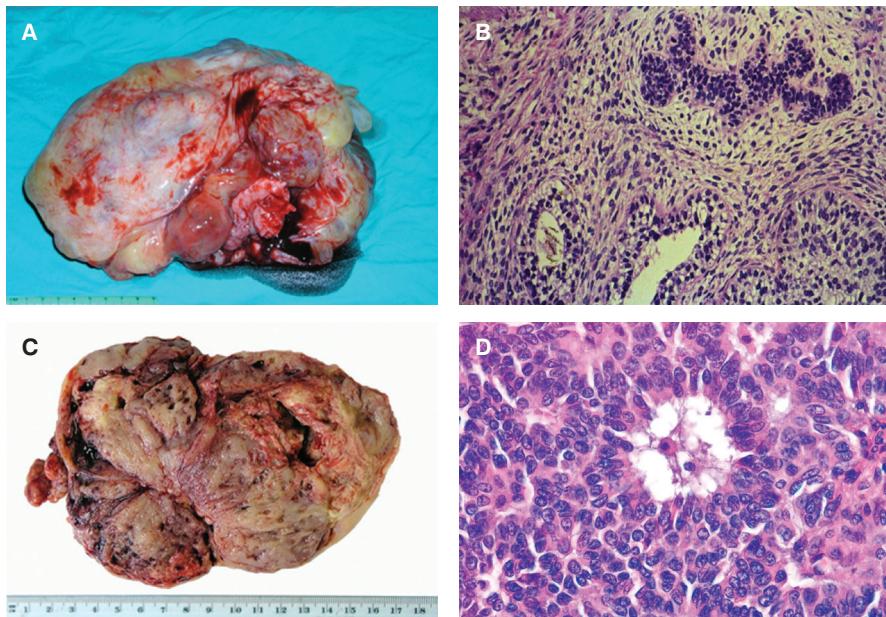
En conjunto, los tumores no epiteliales, germinales y del estroma gonadal específico representan el 10% aproximado de los cánceres de ovario.

A diferencia de los cánceres de ovario de origen epitelial, por lo habitual de mayor prevalencia en la postmenopausia, los tumores de células germinales son diagnosticados en mujeres jóvenes (usualmente menores de 25 a 30 años) y los estromales de los cordones sexuales en mujeres adultas.

**Tabla 77-1.** Clasificación de los tumores ováricos de origen no epitelial

Tumores germinales
Teratoma <ul style="list-style-type: none"><li>• Inmaduro</li><li>• Maduro</li><li>• Monodérmico y altamente especializado</li></ul>
Tumor del saco vitelino (seno endodérmico)
Carcinoma embrionario
Poliembrioma
Coriocarcinoma
Formas mixtas
Tumores del estroma gonadal y de los cordones sexuales
Tumor células estromales-granulosa
Tumor células de la granulosa <ul style="list-style-type: none"><li>• Tipo adulto</li><li>• Tipo juvenil</li></ul>
Tumores en el grupo tecoma-fibroma <ul style="list-style-type: none"><li>• Tecoma</li><li>• Fibroma-fibrosarcoma</li><li>• Tumor estromal esclerosante</li></ul>
Tumor de células de Sertoli-Leydig (androblastoma) <ul style="list-style-type: none"><li>• Tumor de células de Sertoli</li><li>• Tumor de células de Leydig</li><li>• Tumor de células de Sertoli-Leydig</li></ul>
Ginandroblastoma
Tumor de los cordones sexuales, con túbulos anulares
No clasificable

**Figura 77-1.** Aspecto macroscópico y microscópico de un teratoma inmaduro (A y B) (tumor germinal) y de un tumor de células de la granulosa (C y D) (tumor del estroma gonadal específico)



Los tumores germinales representan 5% de todas las neoplasias ováricas y 80% de los tumores malignos diagnosticados en preadolescentes.

Por su parte, los tumores del estroma gonadal y de los cordones sexuales constituyen un grupo de baja incidencia, representando entre el 3% y 5% de todos los cánceres de ovario. Una particularidad de este tipo de tumores es su carácter funcionante, productor de hormonas (estrógenos o andrógenos, con predominancia). Ello explica las manifestaciones clínicas reflejo del estímulo hormonal inadecuado. Por ejemplo, signos de pubertad precoz en la infancia (con desarrollo de caracteres sexuales secundarios iso o heterosexuales) o la aparición de sangrado uterino anormal en la postmenopausia, o de signos de hirsutismo y amenorrea secundaria en la edad fértil.

Las estadísticas internacionales estiman una incidencia de  $3,7 \times 100.000$  mujeres para los tumores germinales y de  $2,1 \times 100.000$  para los tumores originados en el estroma gonadal.

## ETIOPATOGENIA

A la fecha se desconoce cuáles son los factores que gatillan su aparición. Sin embargo, un reciente estudio de cohorte sueco ha identificado como factor predisponente, al menos para los tumores originados en el estroma gonadal, el parto prematuro. En apariencia la hiperestimulación ovárica, como respuesta a los niveles elevados de gonadotropinas (hormonas foliculoestimulante y luteinizante), en niñas prematuras, determinaría los efectos proliferativos y esteroidogénicos sobre las células de la granulosa y de la teca, aumentando el riesgo de desarrollar neoplasias derivadas de estos tipos celulares.

Hace pocos años, la caracterización molecular y genética ha permitido establecer las alteraciones genéticas que son comunes tanto en los cánceres de origen germinal como del estroma gonadal y de los cordones sexuales. La Tabla 77-2 resume las alteraciones genéticas encontradas en algunos de los miembros de esta clase.

**Tabla 77-2.** Alteraciones moleculares detectadas en tumores ováricos malignos no epiteliales

Tumores germinales	Alteración
Disgerminoma	Expresión elevada fosfatasa alcalina placentaria (100% de los casos) Expresión marcadores células totipotenciales OCT-4 (80% casos), KIT (87%), NANOG (50%)
Saco vitelino	DICER1 Fosfatasa alcalina placentaria (46%)
Tumores del estroma gonadal y de los cordones sexuales	Alteración
Tumor células de la granulosa del adulto	Mutación missense (C134W) FOXL2 (estimula aromatasa y StAR) (95% de los casos)
Tumor células granulosa juvenil	No tiene mutación en FOXL2
Tumor de Sertoli-Leydig	Mutación missense en DICER1 (60% de los casos)
Tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares	30% asociado a mutación germinal del síndrome de Peutz-Jeghers (gen supresor STK11/LKB1)

## CUADRO CLÍNICO

Una característica común entre los tumores malignos germinales y del estroma gonadal es el crecimiento rápido asociado al dolor pelviano subagudo, sensación de presión abdominal y sangrado uterino anormal. En particular, para los tumores originados en el estroma gonadal específico, los síntomas pueden ser los propios del estímulo hormonal anormal, pudiendo presentarse como sangrado uterino anormal, signos de pubertad precoz iso o heterosexual, hirsutismo o virilización, amenorrea, por mencionar los más comunes.

Frente a la sospecha clínica de un tumor ovárico de origen no epitelial, el paso siguiente es solicitar un estudio de imágenes y marcadores tumorales.

El estudio mediante imágenes debiera iniciarse con la ultrasonografía pelviana. Para la caracterización de los tumores complejos, de predominio sólido, resultará de utilidad la resonancia magnética con contraste de gadolinio. Aunque la mayoría de los tumores se presenta con enfermedad confinada al ovario (con excepción del tumor del

saco vitelino), el estudio de diseminación debe considerar la tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis. En casos seleccionados puede ser de utilidad la solicitud de una tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada como parte de dicho estudio.

Respecto de los marcadores tumorales, en mujeres jóvenes con sospecha de un tumor germinal se debe solicitar alfa fetoproteína (AFP), subunidad beta de gonadotropina coriónica humana (beta-HCG) e isoenzimas de deshidrogenasa láctica (LDH, por sus siglas en inglés). Ante la sospecha de tumor del estroma gonadal, y en particular, tumor de células de la granulosa (el más común de este subgrupo, con el 70% de los casos), se debe solicitar inhibina B u hormona antimülleriana (AMH). También será útil medir los niveles de la hormona foliculoestimulante, hormona luteinizante, estradiol y andrógenos, en particular en pacientes postmenopáusicas con sospecha de este tipo de tumor. Los tumores de Sertoli-Leydig producen de manera típica andrógenos y pueden ser la causa de pubertad

precoz heterosexual o de virilización (entre 70% y 85% de los casos). En aquellos con sospecha de disgenesia gonadal y gonadoblastoma, en niña premenárquica, solicitar cariotipo preoperatorio.

El diagnóstico definitivo se hará con la pieza quirúrgica, por lo habitual todo el anexo, evaluada en forma diferida y completa por un patólogo entrenado. Cabe señalar que, en nuestra experiencia, la biopsia por congelación, intraoperatoria, tiene poco rendimiento diagnóstico. Si consideramos que la mayoría de las pacientes son jóvenes, es preferible la reexploración quirúrgica que la toma de decisiones equivocadas en la primera cirugía, basado en un diagnóstico impreciso, que puedan dañar de modo irreversible el potencial reproductivo.

Cabe señalar que para los tumores malignos germinales la salpingooforectomía unilateral, con preservación del anexo contralateral (macroscópicamente normal) y del útero, se considera como tratamiento quirúrgico adecuado, aun cuando exista enfermedad metastásica (como es el caso del tumor de saco vitelino). Ello se basa en la alta sensibilidad de este tipo de tumores a la quimioterapia. No se justifica la biopsia rutinaria del ovario contralateral, como parte de la estadificación, cuando este impresiona normal a la inspección.

## **SOBRE LOS TUMORES: ESTADIFICACIÓN Y ENFRENTAMIENTO QUIRÚRGICO**

A la fecha no existe un sistema de estadificación específico para este tipo de tumores. En general, se adopta el sistema de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) de los tumores de ovario de origen epitelial. Dado el tamaño y las características de este tipo de tumor, lo habitual es que el abordaje sea por laparotomía. En casos bien seleccionados, puede hacerse por vía laparoscópica.

La estadificación quirúrgica se inicia con una cuidadosa evaluación visual de los órganos reproductivos, de toda la cavidad abdominal y la palpación del retroperitoneo. Todo con la finalidad

de establecer si la enfermedad está confinada al ovario o si existe una extensión intraabdominal o retroperitoneal (menos común comparado con los tumores de origen epitelial). La cirugía incluye citología peritoneal, la extirpación de al menos el anexo comprometido, seguida de omentectomía infracólica, biopsia del peritoneo diafragmático, goteras parietocólicas, peritoneo pélvano y de toda lesión sospechosa de compromiso tumoral. La linfadenectomía pélviana y periaórtica es discutible en los tumores germinales (no existe un consenso sobre su utilidad). Si se justifica la remoción de los ganglios con un aumento de tamaño. De todos los tumores no epiteliales de origen germinal, el único que no requiere estadificación es el tumor de saco vitelino, el cual siempre será objeto de quimioterapia. La linfadenectomía tampoco es mandatoria en tumores del estroma gonadal, ya que el compromiso ganglionar es bajo cuando la enfermedad impresiona confinada al ovario. Sin embargo, en este tipo de tumores (en particular, los tumores de las células de la granulosa), producto del estímulo estrogénico, es necesario realizar biopsia del endometrio para descartar la coexistencia de hiperplasia endometrial (presente entre 25% y 30% de los casos) o cáncer de endometrio.

Respecto del manejo quirúrgico conservador de la fertilidad en los tumores del estroma gonadal, se puede señalar que este es posible y seguro cuando la enfermedad está confinada al ovario (estadio I). En el resto de las pacientes, en especial si hay un compromiso ovárico bilateral o la sospecha de una diseminación extraovárica, la cirugía mínima debe ser la hysterectomía total más salpingooforectomía bilateral, seguida de estadificación quirúrgica cuidadosa.

Tanto para los tumores malignos germinales como para los tumores del estroma y de los cordones sexuales, el estadio al momento del diagnóstico se considera como factor pronóstico. Sin embargo, un cáncer germinal en estadio III tiene de modo significativo un mejor pronóstico que un tumor del estroma, por su gran sensibilidad a la quimioterapia.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de este tipo de cánceres dependerá en lo fundamental de su estadio al momento del diagnóstico.

### Enfermedad en estadio temprano: estadio FIGO I a IIA

**Tumores germinales.** La mayoría de los tumores germinales son diagnosticados en estadio temprano (entre 60% y 70% de los casos). En estadio I, bien estadificados, tienen excelente pronóstico, con sobrevida libre de enfermedad a cinco años superior al 90%. En dicho estadio no requerirían de adyuvancia con quimioterapia. Tal es el caso del teratoma inmaduro estadio IA G1, G2 y el disgerminoma en estadio I (el más común de esta clase, representa del 30% al 40% de los tumores malignos germinales), los cuales pueden ser tratados con cirugía exclusiva. Distinto es el caso del tumor de saco vitelino o seno endodérmico, el que aún en estadio I, siempre requerirá de quimioterapia, dado el alto riesgo de recurrencia posterior a la cirugía exclusiva. Por tanto, todos los tumores del saco vitelino deben recibir quimioterapia, habitualmente con bleomicina, etopósido y cisplatino (el esquema BEP, por al menos cuatro ciclos).

**Tumores del estroma.** La mayoría de los tumores del estroma gonadal y de los cordones se presentarán en estadio I al momento del diagnóstico (entre 60% y 95% de los casos). En este estadio, este tipo de tumor tiene excelente sobrevida, libre de recurrencia o enfermedad ( $> 90\%$  a cinco años). No existe la evidencia que apoye el uso de adyuvancia con quimioterapia en tumores de esta estirpe en estadio I. Para algunos autores, se justificaría su adición en tumores IC con alto índice mitótico. En tal caso, el esquema debe ser uno basado en cisplatino.

### Enfermedad avanzada: estadio IIB-IV

**Tumores germinales.** Estas pacientes debieran ser tratadas con cirugía citorreductora, seguida de quimioterapia. El objetivo es remover toda

la enfermedad posible, pero sin comprometer la fertilidad futura. Ello se fundamenta en la alta sensibilidad a la quimioterapia. En general, se recomiendan tres ciclos de BEP con enfermedad completamente resecada y al menos cuatro ciclos cuando hay enfermedad residual. Aunque el disgerminoma es sensible a la radioterapia, se prefiere la quimioterapia en casos con enfermedad avanzada.

**Tumores del estroma.** Cada vez que sea factible y seguro, debe intentarse la citorreducción, ya que la cirugía es el tratamiento más efectivo para esta condición. La quimioterapia se reserva para casos con enfermedad residual no citorreducible o para la recurrencia. En tales casos, la respuesta a esquemas basados en cisplatino alcanza entre 63% y 80%. Al igual que los tumores germinales, el esquema BEP constituye una alternativa a considerar. Los estudios clínicos recientes sugieren la utilidad del esquema cisplatino asociado a paclitaxel.

### Seguimiento postratamiento

Terminado el tratamiento, el seguimiento debe ser en lo fundamental clínico. La medición de marcadores, cuando han sido alterados en el preoperatorio, puede ser útil para evaluar la respuesta terapéutica y en la pesquisa de recurrencia. El estudio de imágenes puede estar indicado en caso de síntomas o cuando al término del tratamiento existe una enfermedad residual medible.

Las recurrencias de los tumores germinales tienden a ser tempranas: dentro del primer año en el 75% de los casos. El sitio más común es el peritoneo, seguido de los ganglios retroperitoneales.

En contraste, los tumores del estroma gonadal tienen un curso más indolente y pueden recurrir en forma más tardía (entre 4 y 6 años aproximados). En particular para el tumor de células de la granulosa del adulto, el seguimiento debe ser prolongado, ya que se han descrito recurrencias hasta después de 30 años de tratado. Las recurrencias en este tipo de tumor tienden a ser en el abdomen superior (55%-70% de los casos) y en la pelvis (30%-45% de los casos).

## Lecturas recomendadas

Berek J, Crum Ch, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet.* 2015; 131: S111-S122.

Colombo N, Peiretti M, Castiglione M. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009; 20 (4): 24-26.

Heravi-Moussavi A, Anglesio M, Grace S, Senz J et al. Recurrent somatic DICER1 mutations in nonepithelial ovarian cancers. *NEJM.* 2012; 366: 234-242.

Sieh W, Sundquist K, Sundquist J, Winkleby M, Crump C. Intrauterine factors and risk of nonepithelial ovarian cancers. *Gynecol Oncol.* 2014; 133 (2): 293-297.

Van Nieuwenhuysen E, Lambrechts S, Leunen K, Aman F, Vergote I. Genetic changes in nonepithelial ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013; 13 (7): 871-882.

## Capítulo 78

# ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

ELISA ORLANDINI S. Y MAURICIO CUELLO F.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) abarca un espectro de tumores interrelacionados, que desde el punto de vista histológico se pueden clasificar en:

- Mola hidatidiforme (parcial o completa)
- Mola invasora
- Coriocarcinoma
- Tumor del sitio de implantación del trofoblasto (TSIT)
- Tumores trofoblásticos epiteloides (TTE). Estos varían respecto a su potencial de invasión local y de metástasis.

Con la excepción de los tumores del sitio de implantación del trofoblasto y los tumores trofoblásticos epiteloides, todas las enfermedades trofoblásticas gestacionales derivan de las células de citotrofoblasto y del sincio de las vellosidades coriónicas, produciendo una elevada cantidad de gonadotropina coriónica humana (HCG). Por este motivo, esta hormona sirve como marcador para el diagnóstico, evaluación de la respuesta al tratamiento y seguimiento para detectar recurrencias. Los tumores del sitio de implantación del trofoblasto y los tumores trofoblásticos epiteloides se originan en las células intermedias del trofoblasto extravellositario y por lo tanto, producen una pequeña cantidad de gonadotropina coriónica humana. Aunque la mayoría de las neoplasias trofoblásticas gestacionales provienen

de un embarazo molar, pueden ocurrir después de cualquier evento gestacional, incluyendo abortos, embarazos ectópicos y posterior a un embarazo de término.

Previo al desarrollo efectivo de la quimioterapia, la mayoría de las pacientes con enfermedad localizadas en el útero eran tratadas con histerectomía y las metástasis eran fatales. Hoy las mujeres con enfermedad trofoblástica gestacional persistente, coriocarcinoma, tumores del sitio de implantación del trofoblasto y los tumores trofoblásticos epiteloides, o también llamadas neoplasia trofoblástica gestacional (NTG), pueden ser curadas incluso en presencia de diseminación masiva, siendo preservada su función reproductora.

## MOLA HIDATIDIFORME

Es difícil establecer la incidencia real de la enfermedad trofoblástica gestacional, dada su baja frecuencia y la variación informada en distintas regiones del mundo. En Estados Unidos y Europa reportan un riesgo bajo/intermedio de desarrollar molas hidatidiformes (MH) (66-121 por 100.000 embarazos), en cambio en América Latina y Asia se señala una alta variación, desde entre 23 y 1.299 casos de molas hidatidiformes por 100.000 embarazos. En general, se describe que la ocurrencia de mola completa es de 1 en 1.000 embarazos versus el de mola parcial que es de 3 en 1.000 embarazos.

Los principales factores de riesgo descritos para las molas hidatidiformes son:

- **Embarazo molar previo:** el riesgo de repetir un embarazo molar es entre 1% y 1,5%, de 10 a 15 veces aproximado de más riesgo que la población general. Luego de dos embarazos molares el riesgo es entre 11% y 25%.
- **Edades maternas extremas:** las mujeres menores a 15 años y mayores a 40 años tienen más riesgo de mola completa.
- La historia de aborto espontáneo previo e infertilidad igual aumentan el riesgo de mola completa e incompleta, con un riesgo relativo entre 2-3.
- Asimismo factores ambientales y de la dieta pueden influir en la variación regional en la incidencia de mola completa. Por ejemplo, en los lugares con alta deficiencia de vitamina A, hay una alta incidencia de mola completa, pero no así de incompleta.

### Mola completa versus parcial

En la Tabla 78-1, se muestran las principales diferencias entre la mola completa e incompleta, las cuales se categorizan según su morfología, histología y cariotipo.

**Mola completa (MC).** En la mola completa, no se identifica el tejido embrionario o fetal y las vellosidades tienen un edema generalizado,

con hiperplasia trofoblástica difusa. Los estudios citogenéticos han demostrado que su cariotipo corresponde al origen parental completo (androgénico). Pareciera que las molas completas provienen de un óvulo con núcleo ausente fertilizado por un espermatozoide haploide que duplica sus cromosomas. El 90% son 46XX y el 10% son 46XY, siendo el origen de este último un óvulo vacío fertilizado por dos espermatozoides.

Los síntomas y signos clínicos son más comunes en la mola completa. El sangrado vaginal es el síntoma más común de la mola completa y el 50% tiene anemia secundaria. El aumento de volumen uterino mayor al esperado para la edad gestacional es un signo característico de la mola completa, dado por la distensión causada entre la sangre retenida y el tejido coriónico. La toxemias (preeclampsia) se ve en un tercio de las pacientes, así como la hiperemesis que están relacionados con el alto nivel de gonadotropina coriónica humana.

Los quistes tecaluteínicos prominentes ( $> 6$  cm) se desarrollan en la mitad de los pacientes. Estos quistes se producen por la estimulación de la gonadotropina coriónica humana en los folículos de los ovarios, que forman quistes de contenido serohemático o seroso. Su formación se relaciona con los altos niveles de gonadotropina coriónica humana, y pueden ser sintomáticos por compresión de estructuras vecinas, torsión o rotura.

**Tabla 78-1.** Características de mola completa y parcial

	Mola completa	Mola parcial
Tejido embrionario/fetal	Ausente	Presente
Edema de vellosidades coriónicas	Difusa	Focal
Hiperplasia trofoblástica	Difusa	Focal
Inclusiones de trofoblasto en estroma	Ausente	Presente
Cariotipo	46XX, 46XY	69XXY, 69XYY

Adaptado de: Berkowitz RS, Goldstein DO. The management of molar pregnancy and gestational trophoblastic tumors. Gynecologic Oncology 1993.

**Tabla 78-2.** Frecuencia de síntomas y signos de pacientes con mola completa y parcial

Signos/Síntomas	Mola completa	Mola parcial
Metrorragia	97%	73%
Aumento de volumen uterino excesivo	51%	4%
Quistes teco-luteínicos prominentes en ovario	50%	0%
Toxemia	27%	3%
Hiperemesis	26%	0%
Hipertiroidismo	7%	0%

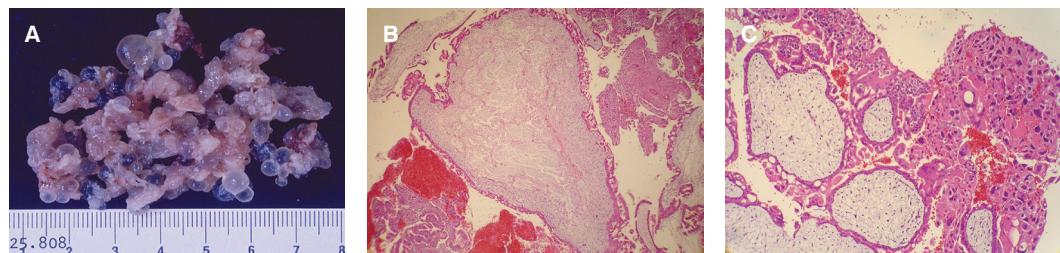
Adaptado de: Berkowitz RS, Goldstein DO. Pathogenesis of gestational trophoblastic neoplasms. *Pathobiol Annu* 1981.

La Tabla 78-2 muestra las características clínicas de la mola completa, aunque estos porcentajes se han modificado con el uso rutinario de la ecografía, permitiendo un diagnóstico más precoz (Figura 78-1).

**Mola parcial (MP).** Dentro de los hallazgos histopatológicos de la mola parcial, destaca el tejido fetal o embrionario identificable, las inclusiones prominentes de trofoblasto en el estroma y las vellosidades coriónicas, que varían en tamaño con edema focal.

El cariotipo es triploide (69 cromosomas), con el set haploide extra aportado por el padre. Cuando hay un feto en conjunto con una mola parcial, este tiene estigmas de triploidía como restricción de crecimiento y múltiples malformaciones congénitas.

El cuadro clínico de la mola parcial es menos florido, con niveles más bajos de gonadotropina coriónica humana. El 92% se presenta con el diagnóstico clínico de aborto incompleto o espontáneo (Figura 78-1).

**Figura 78-1.** Aspecto macro y microscópico de una mola completa (A y B); aspecto microscópico de una mola parcial (C)

## História natural de la mola completa

La mola completa tiene el potencial de invasión y diseminación a distancia. Luego de una evacuación molar, 15% tiene invasión y 4%, metástasis.

Una revisión de los casos de pacientes con mola completa mostró que hay factores de riesgo para tener enfermedad gestacional persistente, determinados por una elevada proliferación de trofoblasto:

- Nivel de gonadotropina coriónica humana mayor de 100.000 mUI/ml
- Tamaño uterino mayor al esperado para la edad gestacional
- Quistes tecaluteínicos mayor a 6 cm de diámetro

Pacientes con cualquiera de estos factores de riesgo son de alto riesgo de enfermedad trofoblástica gestacional persistente (Tabla 78-3).

Además, las pacientes de más de 40 años tienen más riesgo de neoplasia trofoblástica gestacional, y hasta el 50% de ellas tienen persistencia.

Por otra parte, 2-4% de las molas parciales desarrollan enfermedad trofoblástica gestacional persistente.

## Diagnóstico

La ecografía es una herramienta muy disponible y que aporta con una buena sensibilidad el diagnóstico de mola completa. Dado el edema de vellosidades es difuso, es característico de las

**Figura 78-2.** Aspecto de una mola a través de la ultrasonografía



molas completas un aspecto vesicular sonográfico, referido como patrón de “queso suizo”. En las molas parciales se puede observar algunos signos sugerentes como espacios quísticos focales en el tejido placentario (Figura 78-2).

## Tratamiento

Una vez que se sospecha el diagnóstico de la mola completa, se deben descartar las complicaciones asociadas, incluyendo preeclampsia, hipertiroidismo, desbalance hidroelectrolítico y anemia.

Luego se debe evaluar el mejor método para realizar su evacuación y entre ellas, se mencionan algunas de las siguientes:

**Tabla 78-3.** Evolución de las molas completas de bajo y alto riesgo

	Bajo riesgo	Alto riesgo
Involución	96%	60%
ETG persistente		
No metastásica	13%	31%
Metastásica	0,6%	8,8%
Cariotipo	46XX, 46XY	69XXY, 69YYY

\* Todas las pacientes manejadas con evacuación sin quimioterapia profiláctica.

- **Histerectomía:** puede ser una opción si la paciente no tiene deseo de fertilidad futura. Si hay quistes tecaluteínicos prominentes, estos pueden ser aspirados. Hay que recalcar que si se realiza una histerectomía solo disminuye el riesgo de invasión local, no el de metástasis.
- **Legrado aspirativo:** este es el método de elección para las pacientes que deseen preservar la fertilidad, independiente del tamaño uterino. Se debe dilatar el cuello uterino, con o sin uso previo de medicamentos que lo modifican. Con posterioridad se realiza el legrado con una cánula conectada a la aspiración. Con esto el tamaño uterino y sangrado disminuyen de modo considerable. Cuando se ha terminado la aspiración del contenido, se completa con un legrado con cucharilla para evacuar el trofoblasto residual.
- **Quimioterapia profiláctica:** es controvertial el uso de quimioterapia profiláctica al momento de la evacuación de la mola, principalmente porque significa exponer a un tratamiento tóxico a una población de la cual solo el 20% se beneficiaría. Un estudio retrospectivo, usando actinomicina D, monodroga, en 247 pacientes posterior a la evacuación, 4% tuvo una mola invasora versus 14% de las que no usaron, y ninguna tuvo enfermedad metastásica. Por lo tanto, la quimioterapia profiláctica previene las metástasis y disminuye la incidencia y morbilidad de la enfermedad invasora. Sin embargo, por la toxicidad que conlleva su uso estaría justificado solo en pacientes con mola de alto riesgo en las cuales el seguimiento hormonal no es factible.

## Seguimiento

La gonadotropina coriónica humana (HCG) es una hormona liberada por el trofoblasto. Al igual que la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH), tiene dos cadenas peptídicas: la alfa y la beta. La subunidad beta medida por radioinmunoensayo es específica para

la gonadotropina coriónica humana, y es lo más confiable para el seguimiento de pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional.

Tras una evacuación de un embarazo molar, se debe realizar seguimiento con subunidad betagonadotropina coriónica humana por una semana, hasta negativizar (valor menos a 5 mUI/ml) y luego por tres semanas más. Después mensual por tres meses.

Indicar la anticoncepción en parte fundamental del seguimiento, ya que el marcador de la enfermedad trofoblástica gestacional es la misma hormona detectada durante el embarazo. No se recomienda el uso de los dispositivos intrauterinos por el riesgo de perforación, sangrado e infección hasta tener tres mediciones negativas. El uso de anticonceptivos orales es seguro para el seguimiento de la enfermedad trofoblástica gestacional.

Cabe destacar que existe una entidad conocida como  $\beta$ -gonadotropina coriónica humana fantasma. Este es un falso positivo de la prueba en sangre, ya que se informan niveles bajos de esta subunidad, siendo que en realidad corresponde a una reacción por anticuerpos heterófilos propios de la paciente que interactúan con la técnica de radioinmunoensayo usada para cuantificar la subunidad? - gonadotropina coriónica humana. Es, por lo tanto, un falso positivo de la prueba y se distingue realizando la prueba de embarazo en orina, la cual saldría negativa en esos casos.

## NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

La neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) se refiere a un grupo de neoplasias malignas, caracterizadas por una proliferación anormal del tejido trofoblástico. Puede ocurrir posterior a una mola hidatidiforme o a un embarazo no molar, e incluye las siguientes histologías:

- Mola invasora
- Coriocarcinoma
- Tumor del sitio de implantación de trofoblasto (TSIT)
- Tumor trofoblástico epiteloideo (TTE)

**No metastásica.** La neoplasia trofoblástica gestacional que invade localmente (mola invasora), se desarrolla entre el 15% y 20% de las molas completas, entre 1% y 5% de molas parciales, y es muy infrecuente en otro tipo de gestaciones. Se presentan con sangrado vaginal, quistes tecaluteínicos, subinvolución o crecimiento asimétrico del útero y niveles muy elevados de beta gonadotropina coriónica humana.

Después de una evacuación molar, la neoplasia trofoblástica gestacional puede tener características histológicas de mola hidatidiforme, coriocarcinoma, TSIT o TTE. Luego de un embarazo no molar, esta neoplasia siempre tiene el patrón histológico de coriocarcinoma, TSIT o TTE.

El tumor del sitio placentario y trofoblástico epiteloideo son variantes poco comunes de la neoplasia trofoblástica gestacional. Son con predominancia elementos del trofoblasto intermedio con poco del sincicio. Estos en general, elevan poco la gonadotropina coriónica humana y son relativamente insensibles a la quimioterapia, pero pueden alcanzar altas tasas de cura si el diagnóstico es precoz y se realiza una resección quirúrgica.

**Enfermedad metastásica y coriocarcinoma.** La neoplasia trofoblástica gestacional metastásica ocurre en el 4% de las pacientes que se han evacuado de una mola completa. Aunque la histología no siempre sea determinada, en general las metástasis correspondan a coriocarcinoma. Este se caracteriza en términos histológicos por cito y sincitiotrofoblasto anaplástico, sin preservación de las estructuras vellositarias coriónicas. Tiene una invasión vascular precoz y tendencia a la diseminación.

La mitad de los coriocarcinomas vienen de una mola hidatidiforme y la otra mitad de un embarazo no molar, incluyendo embarazos de término.

Los tumores trofoblásticos son vasculares y es por esto que las metástasis pueden presentar sintomatología asociada a hemorragia.

**Tabla 78-4.** Incidencia relativa de metástasis de NTG

Pulmón	80%
Vagina	30%
Pelvis	20%
Cerebro	20%
Hígado	10%
Intestino, riñón, bazo	< 5%
Otros	< 5%

Adaptado de: Berkowitz RS, Goldstein DO. Pathogenesis of gestational trophoblastic neoplasms. Pathobiol Annu 1981.

En la Tabla 78-4 se muestran los lugares más frecuentes de metástasis:

- **Pulmón:** 80% de las neoplasias trofoblásticas gestacionales metastásicas son en el pulmón y estas son visibles en la radiografía de tórax. Los síntomas pueden ser dolor torácico, disnea, tos o simplemente asintomáticos. En la radiografía se pueden ver cuatro patrones: patrón en tormenta de nieve, densidades nodulares, derrame pleural o patrón embólico. El diagnóstico se basa en niveles creciente de gonadotropina coriónica humana y de las imágenes descritas en la radiografía, no en una tomografía computarizada.
- **Vaginal:** presente en 30% de las pacientes. Muy vasculares y pueden sangrar profusamente si se biopsian, por lo que hay que evitar tomarlas.
- **Hepática:** 10% de las pacientes lo tienen, se encuentra en aquellas con diagnóstico tardío y alta carga de enfermedad.
- **Sistema nervioso central:** visto en enfermedad muy avanzada, casi todas las pacientes con metástasis cerebrales tienen también lesiones pulmonares y vaginales. El 90% tiene síntomas como náuseas, vómitos, cefalea, convulsiones, alteración visual o del habla.

## Estadificación y evaluación de riesgo

La clasificación incluye el estadio anatómico y un sistema de puntuación pronóstico (Tablas 78-5 y 78-6). El sistema de puntuación predice la probabilidad de resistencia a la quimioterapia. Un valor mayor o igual a 7, se categoriza como enfermedad de alto riesgo y predice la necesidad de múltiples drogas de quimioterapia para lograr la remisión. La mayoría de las pacientes con estadio I son de bajo riesgo y las etapas IV son de alto riesgo, por lo tanto el uso del sistema de puntuación es aplicable principalmente a las etapas II y III.

## Evaluación diagnóstica

Los criterios de la FIGO para el diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional postmolar son:

- Niveles de gonadotropina coriónica humana plateau: que se mantengan dentro de  $\pm$  10% del resultado previo en un período de tres semanas (día 1, 7, 14 y 21).
- Aumento del 10% entre tres valores, en un período de dos semanas (día 1, 7 y 14 con un aumento de más del 10% entre día 1 a 14).

**Tabla 78-5. Etapas de la NTG FIGO 2006**

<b>Etapa I</b>	Enfermedad confinada a cuerpo uterino
<b>Etapa II</b>	Enfermedad se extiende fuera de cuerpo uterino, pero limitado a estructuras genitales (anexos, vagina, ligamento ancho)
<b>Etapa III</b>	NTG con metástasis a pulmón con o sin compromiso de tracto genital.
<b>Etapa IV</b>	Metástasis a otros sitios

**Tabla 78-6. Sistema de puntuación pronóstica**

	Puntajes			
	0	1	2	4
Edad (años)	< 40	$\geq$ 40	–	–
Antecedente embarazo	Molar	Aborto	Término	
Intervalo en meses desde embarazo índice	< 4	$4 \leq$ 7	$7 \leq$ 13	$\geq$ 13
Nivel hCG pre tratamiento	$< 10^3$	$10^3 \leq 10^4$	$10^4 \leq 10^5$	$\geq 10^5$
Tumor más grande (incluso el uterino)	3-5 cm	$\geq$ 5 cm		
Sitio de metástasis	Pulmón	Riñón/Bazo	Gastro-intestinal/ hígado	Cerebro
Número de Metástasis	–	1-4	5-8	$>$ 8
Quimioterapia previa	–	–	Mono droga	$\geq$ 2 drogas

Alto riesgo: mayor o igual a 7 puntos. Bajo riesgo: 6 o menos puntos

\* FIGO establece que para clasificar a las NTG se debe establecer la etapa en número romano y posterior el puntaje, por ejemplo etapa II:4, etapa IV:9.

- Persistencia de los niveles detectable de gonadotropina coriónica humana luego de seis meses de evacuación molar.
- Confirmación histológica de coriocarcinoma o mola invasora.
- Evidencia clínica o de imágenes de metástasis.

Las pacientes con gonadotropina coriónica humana elevada luego de un embarazo no molar deben ser consideradas como coriocarcinoma hasta demostrar lo contrario.

La evaluación de una paciente con neoplasia trofoblástica gestacional incluye:

- Historia y examen físico completo
- Nivel de gonadotropina coriónica humana plasmática
- Pruebas hepáticas, renales y tiroideas
- Hemograma
- Test de Guayaco
- Radiografía de tórax
- Ecografía pélvica

En enfermedad metastásica, se debe además hacer los siguientes estudios:

- Tomografía computarizada de tórax si la radiografía es sugerente.
- Ecografía o tomografía de abdomen y pelvis.
- Resonancia magnética o tomografía de cerebro.
- Medición de gonadotropina coriónica humana en líquido cerebroraquídeo si la paciente presenta síntomas neurológicos y la resonancia magnética o tomografía cerebral son negativos. Relación gonadotropina coriónica humana plasma-líquido cefalorraquídeo es menor a 60 en presencia de metástasis.
- Angiografía selectiva de órganos de abdomen y pelvis, si está indicado.
- FDG-PET/CT de cuerpo entero para identificar la enfermedad oculta, si está indicado.
- Revisar patología. No es necesario la confirmación histológica para iniciar el tratamiento, solo si hay duda diagnóstica se puede tomar biopsia.

## Manejo de la neoplasia trofoblástica gestacional

**Etapa I.** El protocolo de manejo de la neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) etapa I se presenta en la Tabla 78-7. Debe destacarse que la histerectomía es el tratamiento de elección en caso de TSIT y TTE, dado su relativa quimiorresistencia. La quimioterapia monodroga es el tratamiento de elección para el resto de las NTG etapa I y que desean preservar la fertilidad, porque el 82% alcanza remisión completa con ese esquema.

**Tabla 78-7. Protocolo manejo NTG etapa I**

Inicial	Metrotrexato/Ácido folínico; si resistente cambio a actinomicina D o histerectomía con quimioterapia adyuvante
Resistente	Quimioterapia combinada o histerectomía con quimioterapia adyuvante o resección local uterina
Seguimiento hCG	Semanal hasta normal por 3 semanas, luego mensual por 12 meses
Anticoncepción	12 meses consecutivos desde niveles hCG normales

**Etapas II y III.** El tratamiento depende de la clasificación según el sistema de puntuación pronóstico. A las de bajo riesgo el esquema inicial es monodroga (81% de remisión) y si es del alto riesgo (mayor o igual a 7 puntos), entonces se da quimioterapia combinada (75% remisión) (Tabla 78-8).

**Etapa III.** El 80% de las pacientes con metástasis pulmonares alcanzan la remisión completa con la terapia inicial monodroga. La toracotomía tiene un rol limitado. Si la paciente permanece con metástasis pulmonar viable a pesar del uso de la quimioterapia combinada, se puede utilizar

**Tabla 78-8. Protocolo manejo NTG etapa II y III**

Bajo riesgo	
Inicial	Metrotrexato/Ácido folínico; si resistente cambio a actinomicina-D.
Resistente a ambos agentes	Quimioterapia combinada
Alto riesgo	
Inicial	Quimioterapia combinada
Resistente	Quimioterapia combinada segunda línea
Seguimiento hCG	Semanas hasta normal por 3 semanas, luego mensual por 12 meses
Anticoncepción	12 meses consecutivos desde niveles hCG normales

una toracotomía para la resección del nódulo. Conviene hacer un PET/CT previo para discriminar si se trata de una zona de fibrosis o es un sitio activo.

**Etapa IV.** Estos pacientes tienen alto riesgo de no responder a la quimioterapia combinada y de ser rápidamente progresivos. Todos deberían ser tratados con quimioterapia intensiva y uso selectivo de radioterapia y cirugía. Esta combinación permite alcanzar una tasa de remisión cercana al 80% (Tabla 78-9).

### Quimioterapia

**Monodroga.** El uso de actinomicina-D (Act-D) o metrotrexato (MTX) es comparable en cuanto a la tasa de éxito para alcanzar la remisión completa. Hay varios protocolos disponibles para su uso.

Act-D se puede dar semana por medio en un régimen de 5 días ( $12 \mu\text{g}/\text{kg}$  ev diario, por 5 días); en pulsos ( $1,25 \mu\text{g}/\text{m}^2$ ) cada 2 semanas, o por 8 días, alternando con ácido folínico. El

**Tabla 78-9. Protocolo manejo NTG etapa IV**

Cerebro	Radiación céfala total (3.000 cGy) Craniotomía para manejo de complicaciones
Hígado	Resección para manejo de complicaciones
Resistencia	Quimioterapia combinada segunda línea
Seguimiento hCG	Semanal hasta normal por 3 semanas, luego mensual por 12 meses
Anticoncepción	24 meses consecutivos desde niveles hCG normales

empleo de metrotrexato como agente único se ha preferido por su limitada toxicidad sistémica. Se puede usar en pulso semana a dosis  $40 \text{ mg}/\text{m}^2$ , o en un régimen de 5 días ( $0,4 \text{ mg}/\text{m}^2$  ev o im por 5 días).

Se mide la gonadotropina coriónica humana semanal y la administración es cada 2 semanas. Una respuesta adecuada se define como la caída de un log luego de un ciclo único de quimioterapia.

#### Quimioterapia combinada:

- MAC: antes este era el esquema más usado, combinando metrotrexato, ACt-D y ciclofosfamida; sin embargo, la tasa de remisión con este esquema en pacientes con metástasis y de alto riesgo era cercana al 50%.
- EMA-CO: la combinación de etopósido, metrotrexato, Act-D, ciclofosfamida y vincristina induce la remisión completa en el 76-86% de pacientes con enfermedad de alto riesgo o metastásica y por lo tanto, ese es el esquema de elección en estas pacientes. Si se hace resistente a EMA-CO, se puede sustituir la ciclofosfamida y vincristina por etopósido + cisplatino (EMA-EP).

Las que reciben terapia combinada y responden a ella, se les debe mantener hasta lograr tres valores de gonadotropina coriónica humana normales, siempre y cuando la toxicidad del esquema lo permita. Una vez que se alcanzan los valores normales, se debe dar entre dos y cuatro cursos adicionales de quimioterapia.

### Recomendación en embarazo posterior

Como las pacientes tienen más riesgo de tener un nuevo embarazo molar, se recomienda tomar una ecografía pélvica durante el primer trimestre para confirmar la gestación viable y hacer la medición de la gonadotropina coriónica humana a las seis semanas después del embarazo.

### Lecturas recomendadas

- Bagshawe KD. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. *Cancer*. 1976; 38: 1373-1385.
- Benson CB, Genest DR, Bernstein MR et al. Sonographic appearance of first trimester complete hydatidiform moles. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000; 16: 188-191.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Molar pregnancy. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1639-1645.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Presentation and management of molar pregnancy. In Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, eds. *Gestational Trophoblastic Disease*. Londres: Chapman and Hall; 1997: 127-142.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1740-1748.
- Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1985; 66: 677-681.
- Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Modified triple chemotherapy in the management of high-risk metastatic gestational trophoblastic tumors. *Gynecol Oncol*. 1984; 19: 173-181.
- Bolis G, Bonazzi C, Landoni F et al. EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumor (GTT). *Gynecol Oncol*. 1988; 31: 439-444.
- Clark RM, Nevadunsky N, Ghosh S et al. The evolving role of hysterectomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med*. 2010; 55: 194-198.
- Garrett AP, Garner EO, Goldstein DP et al. Methotrexate infusion and folinic acid as primary therapy for nonmetastatic and low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors: 15 years of experience. *J Reprod Med*. 2002; 47: 355-362.
- Goldstein DP, Berkowitz RS. Prophylactic chemotherapy of complete molar pregnancy. *Semin Oncol*. 1995; 22: 157-160.
- Goldstein DP, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic neoplasms: clinical principles of diagnosis and management. Filadelfia, PA: WB Saunders; 1982: 1-301.
- Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II. Classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204: 11-18.
- Lybol C, Sweep FC, Harvey R et al. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2012; 125: 576-579.
- Mao Y, Wan X, Lu W et al. Relapsed or refractory gestational trophoblastic neoplasia treated with etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EP-EMA) regimen. *Int J Gynecol Oncol*. 2007; 98: 44-47.
- Mosher R, Goldstein DP, Berkowitz RS et al. Complete hydatidiform mole-comparison of clinicopathologic features, current and past. *J Reprod Med*. 1998; 43: 21-27.
- Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L et al. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 854-859.
- Palmer JE, MacDonald M, Wells M et al. Epithelioid trophoblastic tumor: a review of the literature. *J Reprod Med*. 2008; 53: 465-475.
- Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ et al. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med*. 2002; 47: 460-464.
- Shah NT, Barroilhet L, Berkowitz RS et al. A cost analysis of first-line chemotherapy for low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med*. 2012; 57: 211-221.

- Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein D et al. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995; 86: 775-779.
- Stone M, Dent J, Kardana A et al. Relationship of oral contraception to development of trophoblastic tumor after evacuation of a hydatidiform mole. *Br J Obstet Gynaecol.* 1976; 83: 913-916.
- Szulman AE, Surti U. The clinicopathologic profile of the partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol.* 1982; 59: 597-602.
- Tajii T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature.* 1977; 268: 633-634.
- Wolfberg AJ, Feltmate C, Goldstein DP et al. Low risk of relapse after achieving undetectable hCG levels in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004; 104: 551-554.

## Capítulo 79

# CUIDADOS PALIATIVOS EN ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA

RAIMUNDO CORREA B., MÓNICA GREZ A., ÁLVARO ZÚÑIGA A. y EDUARDO BRUERA

## INTRODUCCIÓN

Los cuidados paliativos derivan del latín *palliare*, que significa “enmascarar”. Antes esta área de la medicina estaba a cargo de las enfermeras o de religiosas que cuidaban de los pacientes antes de que fallecieran, con el fin de aliviar los síntomas que padecían. Solo en 1976, esta especialidad se institucionalizó dentro de la medicina. De manera previa, en el Reino Unido, se había iniciado el primer hospicio, St. Christopher's, bajo el mandato de Cicely Saunders, sin haber acuñado el nombre con que a esta área se la conoce en la actualidad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a los cuidados paliativos como el área que mejora la calidad de vida de los pacientes y sus familias que se enfrentan al tema asociado a las enfermedades con riesgo de muerte. Esto se realiza a través de la prevención y la identificación precoz de la enfermedad mediante exámenes, alivio del sufrimiento y tratamiento del dolor, y de los problemas físicos, psicológicos y espirituales.

Durante las últimas dos décadas ha habido un desarrollo importante en este campo de la medicina, tanto en pacientes que padecen de enfermedades no curables de causa no oncológica como oncológica, existiendo un mucho mayor desarrollo en este último grupo de pacientes.

Los cuidados paliativos representan un desafío importante tanto para el estudiante de medicina como para aquellos que estamos comprometidos

en la formación de nuevos profesionales. A medida que la expectativa de vida crece en la población, la probabilidad de fallecer producto de enfermedades crónicas aumenta, lo cual implica que las futuras generaciones deben tener el conocimiento básico de las principales necesidades que estos pacientes requieren y los especialistas en el área desempeñarse en el manejo de los síntomas refractarios.

El término enfermedad terminal es relativo, debido a que no existe un acuerdo en su definición. Algunos la definen como la expectativa de vida de tres meses, mientras que otros hablan de seis; sin embargo, no existe una manera exacta de cómo predecirla. Como grupo no recomendamos su uso.

Ahora existe cada vez mayor consenso en que un paciente que padece una enfermedad incurable, independiente de su tipo, requiere de un cuidado continuo por un equipo multidisciplinario, porque existen múltiples esferas de la persona humana afectadas y, además, el pronóstico de la enfermedad depende de diferentes factores. Uno como profesional de salud debe velar por entregar un cuidado integral a la persona que está al frente y no solo limitarlo al manejo de los síntomas que refiera. Esta visión holística del ser humano va de la mano con lo que escribe Viktor Frankl: “Si algunos médicos persisten en desempeñar su principal papel clínico únicamente como técnicos, han de reconocer

que estudian a sus pacientes como máquinas, prescindiendo del ser humano que se esconde detrás de la enfermedad”.

En este contexto, y porque se ha avanzado mucho en el manejo de los síntomas en pacientes que sufren de enfermedades oncológicas, es que existe una tendencia en la actualidad de incorporar los cuidados paliativos al momento del diagnóstico de la enfermedad metastásica, en paralelo al tratamiento específico contra la enfermedad que se disponga en un momento determinado. Un trabajo fechado en esta área, en pacientes con cáncer pulmonar avanzado al momento del diagnóstico, demostró que en el grupo donde los cuidados paliativos se incorporaron desde el diagnóstico, la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes fue mayor, junto con presentar menor porcentaje de depresión en comparación con el grupo control.

Las publicaciones de otros autores han demostrado similares resultados. Recientemente se han dado a conocer los resultados del primer estudio randomizado fase 3 que estudia el efecto de incorporar de modo precoz los cuidados paliativos en los cuidadores o familiares de pacientes, demostrando que existe el 6% de menor riesgo de padecer depresión y, además, disminuye el estrés asociado.

Distintas organizaciones a nivel internacional señalan la necesidad y conveniencia de incluir a los cuidados paliativos de forma temprana en el curso de la enfermedad sobre la base de que el cuidado del paciente representa un continuo en la trayectoria de la enfermedad. La National Comprehensive Cancer Network (NCCN), en sus guías del 2015, manifiesta similares visiones en relación a la importancia creciente de los cuidados paliativos en el manejo del paciente oncológico desde el momento del diagnóstico. La dificultad que genera este cambio en los pacientes es que aún, tanto un grupo importante de ellos como de su entorno, asocian los cuidados paliativos con el fin de la vida. Para solucionar este problema algunos grupos han decidido llamarse soporte oncológico.

A la luz de la evidencia disponible, la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica, el 2012, emitió una opinión clínica provisoria en donde recomendaba la incorporación precoz de los cuidados paliativos en todo paciente oncológico, independiente de la ubicación del tumor primario. Esta publicación no explicita cómo define “precoz”, es decir, deja a la decisión del médico tratante o, dependiendo del protocolo de cada centro, cuándo incorpora estos cuidados a cada paciente.

De acuerdo a nuestro entender, con excepción de la Sociedad Estadounidense de Oncología Ginecológica, en la actualidad ninguna otra sociedad internacional especialista en enfermedades oncológicas de origen ginecológico ha establecido una posición en este tema.

Como autores creemos que la integración de estos cuidados deben promoverse desde el momento en que se confirma la irreversibilidad en la condición del paciente. Aunque reconocemos que en algunos de ellos, sobre todo en quienes no manifiestan síntomas relacionados con la enfermedad o el tratamiento, no existirá una conducta activa en un inicio, pero, al menos, sabrán dónde acudir en caso de la aparición de los síntomas que justifiquen la evaluación del profesional y, al mismo tiempo, habrán desarrollado cierta relación cuando se haga la transición definitiva del cuidado de la paciente hacia el equipo de cuidados paliativos respectivo.

Bruera y Hui ejemplifican muy bien el raciocinio que conlleva la integración precoz de los cuidados paliativos en un paciente oncológico. Consideran a toda enfermedad oncológica como una experiencia de vida y lo comparan a un viaje que uno realiza. En ambas situaciones se presentarán eventos adversos que, si uno no está preparado de modo adecuado para sortearlos, junto con crear un momento muy desagradable al vivirlos, la solución a los problemas tardará más y occasionará efectos ingratos a si se hubieran previstos. En el caso de un paciente con cáncer sucede algo similar. Este puede tener una actitud de aceptación a su enfermedad y, al momento de sufrir los efectos adversos relacionadas con ella

o con el tratamiento, tendrá las herramientas o sabrá a quién acudir, en comparación a quien la niega y que cuando enfrenta situaciones adversas no las reconoce y no sabe adónde acudir para su resolución, lo que redunda en una calidad de vida defectuosa y una mala experiencia tanto para él/ella como para su entorno.

Es importante describir en estas líneas cómo ha sido el desarrollo e instalación de los cuidados paliativos en América Latina. En primer lugar, cabe destacar que se cuenta con una estadística adecuada que da cuenta, en forma objetiva, de la situación en nuestra región. Al revisar los datos, llama la atención la disparidad que existe entre los distintos países. Es así como algunos iniciaron la introducción de los cuidados paliativos a principios de la década de 1980, mientras que otros solo en los últimos 10 años. Un aspecto que muestra diferencias notorias es el relacionado con el tipo de acreditación que cada país exige.

En Chile, se acepta como especialistas en cuidados paliativos a los médicos que completaron un diplomado, el cual fue dictado en dos ocasiones, siendo la última de ellas el 2008. A la fecha en el país, no existe ningún programa oficial acreditado que lo incluya como especialidad o subespecialidad. Otro punto que llama la atención es que tampoco se aprecia una uniformidad en los programas de pregrado en las distintas escuelas de medicina de la región. En Chile, por ejemplo, el 50% de ellas reportaron entregar algún grado de capacitación a los alumnos dentro de la malla curricular. En el resto de los países encuestados, la proporción de facultades de medicina que entregaban conocimientos en cuidados paliativos, como requisito en la malla curricular, no superaba el 20%. En la Universidad Católica del Maule, desde el 2012, se entregan conocimientos en comunicación avanzada a los alumnos de tercer año, generalidades de cuidados paliativos a los alumnos de cuarto, seminarios obligatorios a los alumnos del internado de medicina familiar, además de una rotación electiva en la unidad respectiva, de cuatro semanas, a los alumnos de séptimo año.

Chile fue el primer país de América del Sur en desarrollar un programa nacional de alivio del dolor y cuidados paliativos, el cual fue uno de los primeros en incorporarse dentro de las Garantías Explícitas en Salud. Sin embargo, este programa incorpora solo pacientes con enfermedades incurables de origen oncológico y pone énfasis principalmente en el fin de la vida, más que en un manejo multidisciplinario de la persona humana como un todo, como se ha explicado aquí.

Es importante hacer notar que, además de desarrollar experiencia en el manejo de los síntomas, los médicos especialistas de esta área desarrollen habilidades en el ámbito de la comunicación y, en especial, a la manera de entregar las malas noticias. Existen formas de comunicación verbal y no verbal, y una buena comunicación con el paciente y su entorno mejora la adherencia al tratamiento, disminuye las consultas fuera de horario o las consultas a servicios de urgencia. Aun cuando las noticias sean muy distintas a las expectativas del paciente y su entorno, es deber del médico dar siempre una luz de esperanza. Junto a lo anterior, es preciso recordar que al momento de desarrollar los encuentros familiares, estos se deben llevar a cabo en un lugar donde se resguarde la privacidad, se incluya a todos los miembros de la familia que el paciente desee, se destine un tiempo adecuado, se eviten elementos distractores y se obtenga un plan al final de cada uno de ellos.

Además de lo anterior, y en línea con el cuidado del paciente como un todo integrado, los miembros del equipo de cuidados paliativos deben ser capaces también de que el paciente manifieste sus deseos cuando la enfermedad le impida tomar decisiones de forma adecuada. Muchas veces son ellos los que definen los temas relacionados con el fin de la vida, como su propio funeral, se les encarga de que desarrollem su testamento, definan quién será su representante; asimismo, debe existir un cuidado y atención hacia la familia o cuidadores en el período de duelo.

En lo que se refiere a los cuidados paliativos específicos en nuestra área, el Colegio Estadounidense de Obstetricia y Ginecología publicó hace poco tiempo una opinión sobre la “decisión al final de la vida”. En primer lugar, se señala el rol que el ginecólogo tiene en la práctica diaria, debido a que es la persona que vela por la salud de la mujer por un período prolongado y, por ende, lo convierte con frecuencia en el único médico a quien la mujer visita con cierta regularidad. Las recomendaciones que de aquí se obtienen se basan en que el manejo adecuado del fin de la vida representa un esfuerzo inter e intradisciplinario. El obstetra-ginecólogo se encuentra en un lugar privilegiado para discutir con mujeres sanas sobre los valores y deseos para el futuro en caso de enfrentarse a una situación incurable, dejar por escrito sus deseos y determinar su representante en la situación de perder sus facultades; cuando el médico no se sienta cómodo con el manejo de situaciones extremas, debe referir el cuidado de la paciente a un médico con mayor experiencia en el área; el médico tiene la obligación de rehusarse a utilizar terapias que le generen al paciente mayor riesgo que beneficio y, a la vez, debe considerar la incorporación de un equipo de cuidados paliativos para la paciente.

Cabe hacer notar que en el último tiempo ha aparecido con mayor frecuencia la evidencia de trabajos del área de los cuidados paliativos en pacientes con enfermedades neoplásicas de origen ginecológico proveniente de ginecólogos oncólogos, lo que demuestra el interés que los cuidados paliativos ha despertado en los especialistas de esta área.

En este capítulo se describirán, en primer lugar, los aspectos generales a considerar al momento de enfrentar a una paciente con una neoplasia ginecológica incurable. Luego nos referiremos al dolor, por cuanto representa uno de los síntomas que se encuentra con mayor frecuencia en los pacientes oncológicos con enfermedad avanzada y es el que mayor estrés confiere a la paciente y su entorno. Además, describiremos dos complicaciones habituales observadas en estas pacientes

a medida que progresá su enfermedad, como la obstrucción intestinal maligna y la obstrucción ureteral maligna. Con posterioridad se hará una mención breve al linfedema, el cual afecta la calidad de vida de las pacientes y muchas veces ocurre como consecuencia del tratamiento. Por último, se mencionarán de manera general las recomendaciones prácticas que se deben tener en consideración para el final de la vida.

## ENFRENTAMIENTO DE LA PACIENTE

El enfrentamiento de una paciente en el área de los cuidados paliativos no difiere del que se tiene en otras áreas de la medicina al ver a un paciente por vez primera; esto es, en la necesidad de realizar una acuciosa anamnesis próxima y remota, junto con un acabado examen físico general y segmentario. Donde sí se debe poner atención, y de cierta manera se diferencia con el trato que se tenga de pacientes que padecan otro tipo de enfermedades ginecológicas, es que al ver por vez primera a una paciente en esta área, deben incluirse los antecedentes sociales que tenga: estado civil, composición del núcleo familiar, lazos familiares o con cuidadores, designación de representante legal en caso de quedar imposibilitada de tomar decisiones, entre otros. La identificación de estos elementos permitirá a los distintos miembros del equipo multidisciplinario conocer de mejor modo a la paciente que se tiene enfrente e identificar y adelantarse a eventuales sucesos que puedan ocurrir; por ejemplo, una paciente que manifiesta que no tiene un círculo de gente cercano fuerte y que vive sola. El equipo tratante debe anticipar que los últimos días de su vida requerirá de cuidados extras que no será capaz de realizarlos por su cuenta y, lo más probable, es que tenga que trasladarse a alguna casa de acogida, residencia o similar donde reciba toda la atención que amerite.

En lo que a anamnesis próxima respecta, es importante preguntar por los síntomas que la aquejan. En este sentido, un instrumento muy útil y que se debe utilizar en cada evaluación

es el sistema de evaluación de síntomas de Edmonton (ESAS, por sus siglas en inglés: de *Edmonton Symptom Assessment System*), en donde el paciente califica, del 0 al 10, la intensidad de distintos síntomas que se le preguntan en las últimas 24 horas, lo cual representa una manera

objetiva de evaluar la eficacia del tratamiento que se le prescribe. Este sistema acaba de ser modificado y, a las variables ya existentes, se le agregaron dos variables más: temas financieros y dolor espiritual, por lo que ahora se conoce como ESAS-FS (Tabla 79-1).

**Tabla 79-1.** E. S. A. S. - F. S.: Sistema de Evaluación de Síntomas de Edmonton\*

E. S. A. S. – F. S.		
Mínimo síntoma	Intensidad	Máximo síntoma
Sin dolor	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Dolor máximo
Sin cansancio	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Cansancio máximo
Sin náuseas/Vómitos	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Náusea/Vómitos severos
Sin depresión	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Depresión severa
Sin ansiedad	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Ansiedad máxima
Sin somnolencia	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Somnolencia máxima
Con apetito conservado	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Ausencia de apetito
Máximo bienestar	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Mínimo bienestar
Ausencia de disnea	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Disnea severa
Sin insomnio	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Insomnio máximo
Sin preocupaciones económicas	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Preocupaciones económicas máximas
Sin necesidades espirituales	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Necesidades espirituales máximas

\* Traducción autorizada por Bruera y cols.

**Tabla 79-2.** Capacidad funcional de la paciente: comparación de ECOG y Sistema de Karnofsky

	ECOG	Karnofsky
Asintomático	0	100
Sintomático, completamente ambulatorio	1	80-90
Sintomático, en cama < 50% del día	2	60-70
Sintomático, en cama > 50% del día, pero no postrado	3	40-50
Paciente postrado	4	10-30

Otro elemento a considerar en la evaluación de cada paciente es la capacidad funcional, la cual ha sido demostrada como un factor pronóstico muy importante y, además, determina si el paciente se encuentra apto para recibir algunas terapias específica o no. Los sistemas descritos son la escala de Karnofsky y ECOG, ambas son comparables (Tabla 79-2).

## DOLOR

Los pacientes que tienen neoplasias malignas, independiente del origen del tumor primario, presentan distintos síntomas a lo largo del curso de su enfermedad (Tabla 79-3). El dolor representa, muchas veces, el síntoma que mayor molestia genera en el paciente y su entorno. En general, este síntoma está presente en el 49-56% de los pacientes con enfermedad curable y en el 56-75% de aquellos con enfermedad avanzada. Es importante aclarar que su severidad no se asocia a una expectativa de vida limitada.

**Tabla 79-3. Síntomas frecuentes de observar en pacientes oncológicos**

Síntoma	Frecuencia
Anorexia	30-92
Dolor	35-96
Fatiga	32-90
Disnea	10-70
Delirio	6-93
Depresión	3-77

Fuente: Solano 2006.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor definió, en 1979, al dolor como “una experiencia sensorial y emocional no placentera asociada a un daño o injuria tisular actual o potencial. La intensidad del dolor varía con el grado de la injuria, enfermedad o del impacto

emocional”. De acuerdo a esta clasificación se desprende que el dolor es una experiencia subjetiva reportada por el paciente que implica la transmisión de estímulos nociceptivos aferentes, con una manifestación expresiva a causa de la reacción a este estímulo doloroso.

Las causas más comunes asociadas a este síntoma son:

- Relacionadas con la enfermedad (78%)
- Vinculadas con el tratamiento (19%)
- Origen benigno (3%)

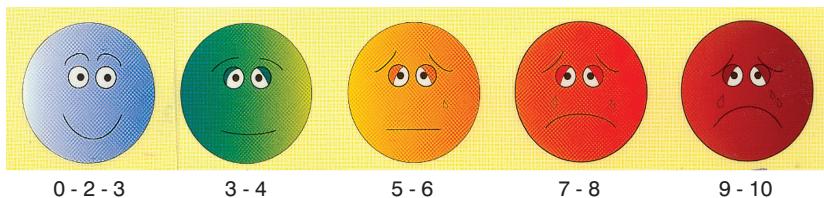
Hay que tener siempre presente que el dolor que refiere el paciente representa la sumatoria de vivencias físicas, psicológicas, espirituales, entre otras, y que es fundamental para el clínico indagar sobre todas estas esferas para entender este síntoma de la mejor manera posible y, de esta forma, poder entregar el mejor tratamiento.

En lo que a historia clínica respecta, es fundamental preguntar por cada una de las características del dolor; a saber: ubicación, tipo, inicio, migración, irradiación, naturaleza, horario, duración, factores agravantes y atenuantes.

El dolor se clasifica según tres factores: temporalidad (agudo versus crónico y continuo versus intermitente), severidad (leve, moderado y severo) y mecanismo fisiopatológico (nociceptivo, neuropático y mixto). En general, cuando una paciente refiere dolor secundario a una enfermedad oncológica avanzada, independiente del primario, tiene un curso crónico continuo con episodios intermitentes de exacerbación del dolor (Tabla 79-4).

**Tabla 79-4. ECS - CP (Edmonton Classification System - Cancer Pain)**

A.	Mecanismo:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nociceptivo</li> <li>• Neuropático</li> </ul>
B.	Dolor incidental	
C.	Estrés psicológico	
D.	Conducta adictiva	
E.	Función cognitiva	

**Figura 79-1.** Escala Visual Análoga

La severidad del dolor se evalúa mediante el uso de la escala visual analógica (EVA), en donde el paciente define la intensidad del dolor de 0 (sin dolor) a 10 (dolor insoportable). Dolor leve es aquel en que el valor es 1-3; moderado, 4-6; mientras que severo, 7-10 (Figura 79-1).

En lo que se refiere a la clasificación del dolor, de acuerdo a sus mecanismos, se encuentran el dolor nociceptivo, el que a su vez se divide en

somático y visceral; el dolor neuropático; y, en último término, el dolor mixto. En la gran mayoría de los pacientes oncológicos, coexisten ambos tipos. El dolor neuropático tiene un mecanismo fisiopatológico muchas veces difícil de entender y por lo general no se diagnostica a tiempo, lo que implica un retardo en el inicio de un adecuado tratamiento. En la práctica, nosotros recomendamos siempre sospechar de este tipo de dolor

**Tabla 79-5.** Cuestionario DN4 para dolor neuropático

	A. Características del dolor	
	Sí	No
Quemazón		
Frío doloroso		
Calambres eléctricos		
	B. Asociación con otros síntomas	
	Sí	No
Hormigueo		
Alfileres y agujas		
Entumecimiento		
Picazón		
	C. Ubicación y características del dolor	
	Sí	No
Hipoestesia al tacto		
Hipoestesia a los pinchazos		
	D. Cambios del dolor en la zona afectada	
	Sí	No
Cepillado suave de la piel		
	Puntaje total	

Cada respuesta afirmativa equivale a un punto. Puntaje  $\geq 4$  se considera como dolor neuropático.

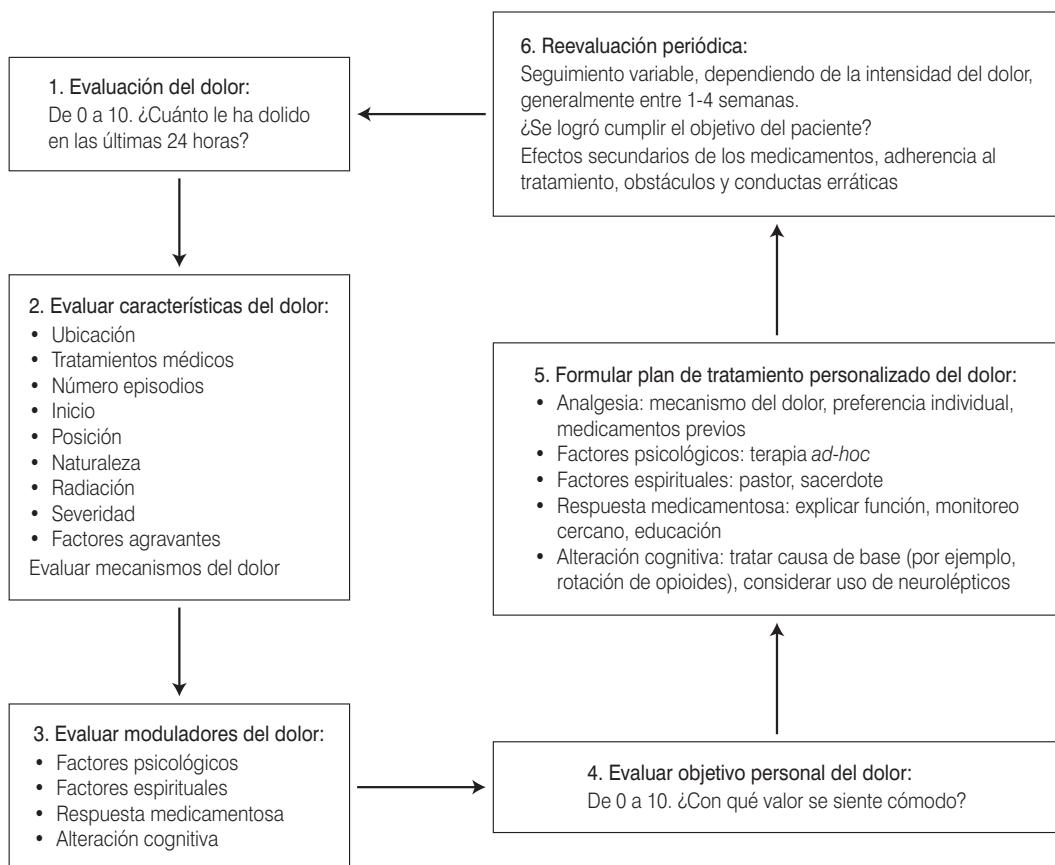
en el contexto de cualquier paciente oncológico, y el mejor modo de hacerlo es aplicar el cuestionario respectivo (Tabla 79-5). El paciente presenta dolor neuropático cuando el puntaje final es  $\geq 4$ . La importancia de diferenciar ambos tipo de dolores radica en que el tratamiento es distinto, de ahí el énfasis que le damos a la anamnesis y a tener siempre en mente la posibilidad de este tipo de dolor.

Tal como se dijo antes el dolor es multifactorial y, en ese sentido, es fundamental una adecuada identificación tanto del tipo como del mecanismo involucrado. Hui y Bruera recientemente

describieron un algoritmo en donde, por un lado, se evalúa el mecanismo del dolor y, por otro, se propone el tratamiento más adecuado de acuerdo a las necesidades de cada paciente (Figura 79-2).

El manejo del dolor implica la utilización de fármacos que se administren en forma regular, pero además es necesario la prescripción de medicamentos en caso de necesidad (dosis de rescate) para aquellas situaciones de exacerbación del dolor como ya se explicó. Con el fin de lograr un manejo adecuado del dolor se deben respetar algunos principios fundamentales, los que se detallan a continuación:

**Figura 79-2. Enfrentamiento personalizado para el manejo del dolor**

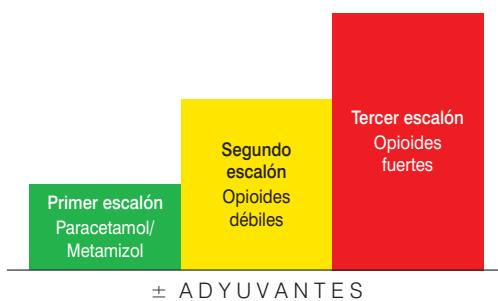


Traducción autorizada por Hui y Bruera.

- Vía oral, de preferencia
- Por reloj
- Escalonado
- Manejo individualizado
- Prestar atención a cada detalle

Es importante la educación a las pacientes en relación a seguir cada uno de estos detalles, ya que se ha demostrado que con el manejo correcto de ellos es posible controlar de modo satisfactorio el dolor en un grupo importante de pacientes. En este sentido, se recomienda el uso de la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud, que consta de tres niveles y la decisión de en cuál nivel iniciar el tratamiento se basa en la gravedad del dolor al momento del diagnóstico. Representa un método sencillo y eficaz como un primer acercamiento al manejo del dolor (Figura 79-3).

**Figura 79-3.** Escala Analgésica de la Organización Mundial de la Salud



Los medicamentos a utilizar para el manejo del dolor, en el contexto de una paciente oncológica con una enfermedad avanzada, dependen de varios factores. Como el dolor en estas pacientes es persistente en el tiempo, no se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos de forma rutinaria. Además, es fundamental entender la causa y el tipo de dolor involucrado, lo cual implica en muchas ocasiones la necesidad de emplear fármacos adyuvantes.

Para casos en que el dolor es leve, el paracetamol o el ácido mefenámico utilizados por horario responden de manera adecuada. En casos de dolor moderado o severo, muchas veces se utilizan como adyuvantes también.

Actualmente, los opioides se consideran pilares en el tratamiento del dolor de los pacientes oncológicos. Un empleo racional de ellos ha permitido que las pacientes logren un adecuado control del síntoma, junto con los efectos adversos conocidos y manejables.

De acuerdo a su potencia, los opioides se clasifican en débiles y fuertes. En Chile, contamos con codeína, tramadol, tapentadol, dentro de los de baja potencia; y con morfina, oxicodeona, fentanilo, buprenorfina y metadona, como opioides fuertes (Tabla 79-6). No todos están presentes en cada hospital público del país. En general, la presentación de cada uno de ellos es para uso oral y subcutáneo/intravenoso, con algunas excepciones. Sin embargo, tanto el fentanilo como la buprenorfina vienen en parches para uso transdérmico y se utilizan ampliamente para el manejo basal del dolor.

**Tabla 79-6.** Opioides disponibles en Chile

Débiles	Fuertes
Tramadol	Morfina
Codeína	Oxicodona
Tapentadol	Metadona
	Fentanilo
	Buprenorfina

El conocimiento adecuado de la farmacocinética de cada uno de estos compuestos es fundamental para no incrementar de modo innecesario estos medicamentos, lo cual se asocia a un riesgo elevado de efectos adversos no deseados, lo que va en directo detrimento de la paciente que se trata. Además, es importante hacer presente que los opioides no solo tienen un efecto analgésico

descrito, sino que también actúan a otros niveles, como por ejemplo a nivel de la musculatura pulmonar, por lo que su uso igual está aceptado en casos en que la paciente presente disnea moderada o de severa intensidad.

También hay que tener presente que todos los opioides, en menor o mayor medida, se asocian a efectos secundarios, tales como constipación y náuseas/vómitos, por lo que siempre se recomienda asociar los laxantes y los prokinéticos al momento del inicio de cualquier terapia analgésica que incluya este tipo de medicación.

La dosis, la vía de administración y el tipo de opioides por utilizar dependerá de la intensidad del dolor, de la exposición previa a este tipo de fármacos y de comorbilidades asociadas. En pacientes que no refieran un uso frecuente en el pasado de este tipo de fármacos, la recomendación es comenzar con dosis bajas, según necesidad, y evaluar en un período que no exceda los 7-14 días. En casos de dolor leve, el período de evaluación puede extenderse a cuatro semanas. En ese momento, se calcula la dosis diaria utilizada y, a continuación, se inicia un esquema que esté compuesto por un opioide (de liberación inmediata o prolongada, de acuerdo a la preferencia del médico tratante), que sea administrado por horario bien establecido, y a la vez se deja el mismo opioide u otro como dosis de rescate en casos que la paciente presente episodios de dolor incidental. Cada dosis de rescate equivale, po lo general, al 10% de la dosis total diaria que se prescribe.

El 80% aproximado de los pacientes que reciben opioides requieren rotación, al menos una vez durante el curso de su enfermedad. Su indicación está indicada en casos en que ocurre neurotoxicidad por este tipo de medicamentos, exista un dolor no controlado pese al empleo de elevadas dosis de opioides, el aumento de las dosis de opioides llegue a dosis tan elevadas que su administración sea muy difícil o imprácticable, se evidencien efectos adversos secundarios a tolerancia o por dosis muy elevadas, o también para abaratarse costos a la pacientes y se rote hacia un compuesto más económico. La forma como

se rota el opioide es calculando la dosis total de la droga en 24 horas, luego convertirlo a la dosis total de morfina vía oral en dicho período y, de ahí, convertir a la nueva droga que se utilizará. Para llevar esto a cabo es fundamental conocer la equianalgésia de ellos (Tabla 79-7). Asimismo, es importante tener en cuenta que al rotar a una nueva droga se debe iniciar la dosis de mantenimiento al 70% aproximado de la dosis que venía utilizando de manera previa.

**Tabla 79-7. Equianalgésia de los opioides**

Opioides	Dosis
Codeína/Tramadol	100 mg
Tapentadol	
Morfina	10 mg
Oxicodona.	5 mg
Metadona.	1 mg

Como el dolor en el contexto de una paciente oncológica implica mecanismos muy complejos, muchas veces es necesario el empleo de fármacos adyuvantes, como por ejemplo antidepresivos tricíclicos (amitriptilina-nortriptilina) y gabapentinoides ( gabapentina y pregabalina) para el dolor neuropático; corticoides cuando hay compromiso cerebral y bifosfonatos en caso de metástasis óseas.

En relación al dolor neuropático es importante señalar que los antidepresivos tricíclicos son los medicamentos que requieren el menor número necesario de pacientes por tratar para lograr un efecto beneficioso. Sin embargo, para conseguir esto se requiere de dosis elevadas, lo cual se asocia a efectos adversos, muchas veces no bien tolerados por los pacientes. En estas circunstancias se sugiere utilizar gabapentina o pregabalina, observando un efecto similar entre ambos, pero una menor cantidad de efectos colaterales de este último.

Por último, es preciso señalar que muchos pacientes oncológicos reciben un manejo del dolor insuficiente. Existe evidencia que ha demostrado que, aun cuando la tendencia ha mejorado en los últimos años, todavía existe hasta 33% de los pacientes que no reciben la terapia necesaria. Para explicar este fenómeno, se han reportado factores relacionados con el equipo de salud, con los pacientes y con el sistema propiamente tal.

## OBSTRUCCIÓN INTESTINAL MALIGNA

La obstrucción intestinal maligna representa la complicación más frecuente asociada a pacientes con cáncer de ovario recurrente que han sido sometidas a múltiples líneas de quimioterapia de manera previa, afecta al 40-50% de las pacientes en etapa avanzada de la enfermedad y se asocia a un pronóstico de sobrevida acotado, de acuerdo a diferentes publicaciones.

En conjunto con el cáncer colorrectal, representan las causas más habituales de este síndrome. De hecho, las pacientes con patología neoplásica colorrectal suelen presentarse con esta complicación al momento del diagnóstico, mientras que las pacientes con primario en el ovario lo hacen por lo general en forma tardía.

Esta entidad en sí refleja de buena manera lo que significa un tratamiento paliativo. Por un lado, el manejo de cada paciente debe individualizarse de acuerdo a diferentes factores, tales como edad, ubicación y características de la lesión, número de quimioterapias previas, probabilidad de terapia sistémica futura, presencia de ascitis, estado nutricional y capacidad funcional; y por otro, debe implicar la participación de un equipo multidisciplinario en la toma de decisiones.

La obstrucción puede ser a nivel de intestino delgado, grueso o simultánea, única o múltiple, extrínseca o intrínseca, y mecánica o funcional. Una adecuada caracterización de cada uno de los niveles previamente mencionados incidirá en un adecuado tratamiento. En las pacientes

con cáncer de ovario, la lesión por lo general afecta a múltiples sitios del intestino Delgado, en el contexto de una extensa carcinomatosis peritoneal y ascitis.

La paciente por lo común se presenta con múltiples síntomas, los cuales explican el complejo mecanismo fisiopatológico implicado en esta enfermedad. En especial, refiere historia de dolor persistente, de tipo cólico, de inicio súbito y que aumenta en su intensidad, sobre todo en los casos de obstrucción completa. El dolor se asocia a distensión abdominal de intensidad variable, dependiendo del lugar de la obstrucción. Náuseas y vómitos también son variables, al igual que la presencia o ausencia de gas por ano y deposiciones, las que cuando están presentes, suelen estar disminuidas en calibre y por lo general, líquidas. Una adecuada anamnesis puede orientar a determinar el lugar de la obstrucción (Tabla 79-8).

Si bien la historia clínica orienta al diagnóstico, este se confirmará con imágenes, y la radiografía de abdomen simple es el método más utilizado. La tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis aporta, además del diagnóstico, otro tipo de información que será de importancia para definir el mejor tratamiento para la paciente. Entre la información que entrega se cuenta la ubicación de la o las lesiones, la presencia de carcinomatosis peritoneal y ascitis. Los estudios que incluyen contraste con medio soluble en agua también son considerados de utilidad, sobre todo en aquellas pacientes en donde uno sospecha que la obstrucción afecta principalmente la porción rectosigmaoidea del intestino grueso.

El beneficio que la cirugía otorga a estas pacientes está demostrado. Dentro de las técnicas quirúrgicas que se recomiendan, se encuentran la resección del segmento afectado y su anastomosis primaria; by-pass de la porción obstruida y la consecuente anastomosis de los cabos proximal y distal; y, por último, la diversión permanente proximal al sitio de lesión, ya sea en forma de colostomía o ileostomía, dependiendo del lugar dañado. En aquellos casos en que la obstrucción

**Tabla 79-8.** Síntomas frecuentes en pacientes con obstrucción intestinal maligna, dependiendo del sitio de la obstrucción

Síntomas	Intestino delgado	Intestino grueso
Vómitos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cantidad</li> <li>• Características</li> <li>• Presentación</li> </ul>	Frecuentes. Acuoso, contenido biliar. Inicio precoz.	Infrecuente Mal olor/contenido fecal. Inicio tardío.
Dolor: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presentación</li> <li>• Ubicación</li> <li>• Características</li> </ul>	Precoz. Perumbilical. Cólicos ocasionales.	Tardío. Localizado. Cólicos frecuentes.
Distensión abdominal	Ocasional	Frecuente
Anorexia	Frecuente	Ocasional

es en múltiples sitios, es fundamental realizar el estudio de tránsito intestinal para evitar que la paciente presente un nuevo episodio obstructivo en el futuro proximal al lugar donde se realizó la cirugía.

Sin embargo, debido a lo grave que muchas de ellas se encuentran al momento del diagnóstico, es que este tratamiento no debe recomendarse de rutina a todas las pacientes que padecen esta complicación. En pacientes con esta complicación y neoplasias ginecológicas, existen dos estudios que han categorizado los distintos factores de riesgo y, en base a ellos, han descrito sistema de puntaje, concluyendo que aquellas pacientes que han demostrado tener un riesgo bajo son candidatas a cirugía con sobrevida mayor a 60 días sobre 80% de las pacientes; mientras que en las pacientes con riesgo elevado, la tasa de mortalidad superaba 70% en igual cantidad de tiempo.

La presencia de un diámetro cecal  $\geq 8$  cm por tomografía axial computarizada, de signos sugerentes de abdomen agudo que sugieran la presencia de perforación intestinal o inestabilidad hemodinámica de la paciente al momento de la evaluación, llevan al médico a definir conductas activas inmediatas, ya sea quirúrgicas o mediante

el uso de radiología intervencional que permitan descomprimir el segmento afectado; de lo contrario, la paciente puede desarrollar complicaciones secundarias mayores que contribuyan a agravar aún más su condición.

Para aquellas pacientes que son consideradas de alto riesgo quirúrgico o que rechacen la cirugía, se ha descrito un protocolo de manejo médico que incluye medidas generales. Por ejemplo, régimen cero en un inicio, hidratación parenteral y corrección de fluidos y sonda nasogástrica (en ocasiones), asociado a un manejo polifarmacológico específico, el que debe incluir medicamentos para tratar los distintos síntomas que presenten las pacientes: opioides, antieméticos, anticolinérgicos antisecretores, antisecretores gástricos y corticoides. Este protocolo implica la reevaluación de la paciente a las 48-72 horas de haber iniciado las medidas previamente enunciadas. En caso de obtener una respuesta adecuada, se debe realimentar de modo progresivo a la paciente y comenzar medicamentos vía oral. Si los síntomas persisten, se debe considerar el uso de análogos de la somatostatina y, de persistir, el empleo de gastrostomía percutánea de descarga, la cual ha demostrado un adecuado control de síntomas y una baja tasa de complicaciones.

Por último, es preciso destacar el rol de los stents metálicos autoexpandibles en el manejo de esta complicación. Si bien la mayoría de la evidencia disponible proviene de pacientes con cáncer colorrectal, existen dos trabajos que han demostrado su beneficio en pacientes con tumores de origen ginecológico. Su utilización se describe en pacientes en donde la obstrucción se encuentra a nivel de sigmoides o recto, y su inserción se puede realizar bajo visión endoscópica, bajo radiología intervencional o combinando ambas técnicas (Figura 79-4). En general, cuando el tumor se encuentra a menos de 5 cm del orificio anal, se considera una contraindicación para llevar a cabo este procedimiento, ya que se asocia a sensación de pujo y tenesmo persistente para la paciente.

**Figura 79-4.** Stent colorectal en primer día post-inserción en paciente con antecedentes de cáncer de ovario metastásico y obstrucción intestinal maligna



## OBSTRUCCIÓN URETERAL MALIGNA

Esta complicación es frecuente de observar en pacientes con enfermedades oncológicas con tumor primario en la pelvis, muchas de ellas de causa ginecológica y, por lo general, se origina como consecuencia de una progresión tumoral por efecto de la compresión extrínseca del tumor propiamente tal, de la presencia de múltiples adenopatías retroperitoneales que comprimen el uréter a lo largo de su trayecto o se debe al efecto de terapias previas, ya sea radioterapia o cirugías a las que la paciente haya sido sometida.

Dentro de los tumores ginecológicos, el cáncer cervicouterino es el más asociado, sobre todo en países no desarrollados, porque en estos no existe un adecuado plan de tamizaje de esta enfermedad y, muchas veces, su diagnóstico ocurre en etapas avanzadas. La ocurrencia de esta complicación en este tipo de neoplasia puede darse al momento del diagnóstico como también en pacientes en donde la enfermedad ha recurrido o progresado al tratamiento que la paciente fue sometida inicialmente.

Independiente de la causa que origina esta complicación, su ocurrencia se asocia a una sobrevida que varía entre 3-12 meses desde el momento del diagnóstico.

El diagnóstico muchas veces se da en el contexto de una paciente asintomática y que su diagnóstico representa un hallazgo al realizar imágenes, ya sea una ecografía abdominopelviana o tomografía axial computarizada del abdomen y pelvis. Por este motivo el médico debe sospechar la ocurrencia de esta condición en toda paciente que presente un tumor pelviano  $\geq 6$  cm o que tenga el antecedente de presentar múltiples adenopatías en el retroperitoneo pelviano, principalmente a nivel de las cadenas ilíacas común o interna. En otras circunstancias, sobre todo cuando la obstrucción es severa, la paciente por lo general refiere dolor de predominio lumbar, de intensidad variable, inespecífico en su naturaleza y que no necesariamente cede con el manejo de dolor estándar como fue explicado antes. Por lo

común, cuando la paciente refiere el síntoma, una proporción de ellas tendrá una función renal alterada al momento del diagnóstico.

Una vez que el diagnóstico está hecho y la obstrucción es severa, independiente de si afecta o no la función renal, medida por la concentración sérica de la creatinina, es fundamental que se tome una conducta activa para evitar complicaciones como infección, dolor severo y alteración permanente de la función renal.

El objetivo en el manejo de estas pacientes es tratar la obstrucción. Sin embargo, y al igual que como se estableció para las pacientes que desarrollan obstrucción intestinal en el curso de su enfermedad, es fundamental tener en consideración algunos factores: edad, capacidad funcional, presencia de otras comorbilidades que afecten su pronóstico, estado de su enfermedad de base, factibilidad de otras terapias oncológicas y, muy en especial, el deseo de la paciente de ser intervenida.

Considerando que muchas de estas pacientes tienen una sobrevida limitada, las alternativas terapéuticas que se describen con mayor frecuencia son la inserción retrógrada de stents ureterales y nefrostomías percutáneas. Si bien la literatura por lo habitual no se limita a los tumores derivados de primarios de igual origen, es bastante categórica en señalar que la decisión debe ser basada en cada persona y se debe incluir en la discusión a la familia, ya que cada alternativa lleva, en forma implícita, efectos adversos asociados.

Antes de definir qué terapia se debe recomendar, se ha descrito un algoritmo en base a tres factores de riesgo: niveles plasmáticos de albúmina  $\leq 3$  g/dl, grado de obstrucción de acuerdo a la clasificación de la Sociedad de Urología Fetal y la presencia de tres o más metástasis a distancia, pulmonar, hepática, ósea o la presencia de ascitis o derrame pleural. Las pacientes se agruparon en tres categorías: aquellas sin factores de riesgo (bajo, n: 34), con un factor de riesgo (intermedio, n: 60), dos o tres factores de riesgo (elevado, n: 41). Hubo diferencias significativas en términos de sobrevida para cada grupo, a saber, la mediana

de sobrevida a seis meses y el promedio de sobrevida de cada grupo fue de 69%, 24%, 2% y 7, 3, 2 meses, respectivamente.

Un punto importante a considerar al momento de la discusión con la paciente y su familia es que, si bien tanto la nefrostomía percutánea como los stents ureterales, han demostrado una mayor sobrevida, no necesariamente eso se traduce en mejoría de la calidad de vida. Un estudio realizado en 205 pacientes con cáncer de cuello uterino demostró una mejoría en la sobrevida, pero no así en la calidad de vida. Una de las razones que se esgrime para explicar estos hallazgos es el hecho de que ambas técnicas se asocian a hospitalizaciones habituales. Algunos estudios han reportado que estos pacientes están hospitalizados entre el 23% y 40% del tiempo total de sobrevida desde que son sometidos a cualquiera de estos procedimientos.

La nefrostomía percutánea en general lleva asociada una tasa de efectividad ( $\sim 100\%$ ) más alta que la que se reporta a los stents ureterales cuando se insertan en forma retrógrada ( $\sim 75\%$ ) en el contexto de una obstrucción extrínseca. Sin embargo, muchos pacientes refieren incomodidad con la nefrostomía, dado el cuidado que deben tener con la o las bolsas que el procedimiento implica. No hay que olvidar que un porcentaje de estas pacientes también es portadora de una colostomía o ileostomía.

La tasa de complicaciones para ambas técnicas se encuentra en un rango variable, entre 40% y 60%, y las más habituales son infección, sangrado y bloqueo. En relación a los stents, es importante señalar que con el tiempo se han desarrollado instrumentos de materiales más sofisticados que en un inicio, lo que ha incidido en una menor tasa de obstrucción de ellos y, a la vez, no se necesita un recambio tan frecuente como en sus orígenes.

Según nuestro entender, la publicación con mayor número de pacientes con obstrucción ureteral maligna de causa ginecológica (n = 75) demuestra que tanto el valor plasmático de cistatinina C  $\geq 2,5$  mg/L como una longitud  $\geq 3$  cm del segmento afectado, se asocian a un mayor

número de falla de *stents* ureterales, por lo que en estas circunstancias recomiendan nefrostomía percutánea al momento del diagnóstico. Los autores sugieren la utilización de la cistanina C para la medición de la función renal en desmedro de la creatinina plasmática, porque, según ellos, determina la función renal de manera más precisa y tiene mayor sensibilidad en determinar la función renal leve o moderada. En nuestro país no se utiliza de rutina la determinación de la cistanina C en plasma.

Actualmente, no se han descrito criterios que definen cuándo ofrecer este tipo de intervenciones a las pacientes. Sin embargo, en el Departamento de Urología de la Pontificia Universidad Católica de Chile se recomienda el uso de catéteres ureterales de larga duración, de 12 meses aproximados (Figura 79-5). Este procedimiento se realiza con anestesia general, la paciente se hospitaliza y se da de alta el mismo día, a menos que exista alguna condición concomitante, tal como infección, dolor o insuficiencia renal que impida un manejo ambulatorio.

**Figura 79-5.** Paciente sometida a *stent* ureteral unilateral por hidronefrosis izquierda en el contexto de obstrucción ureteral maligna



## LINFEDEMA

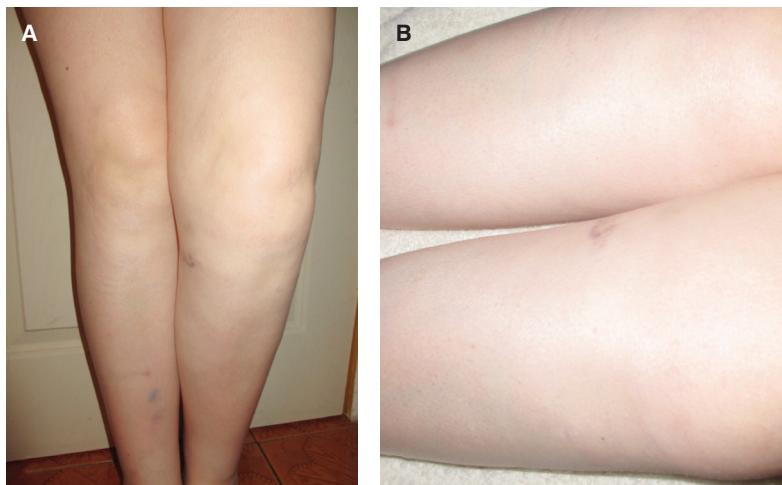
Junto con haber descrito la obstrucción intestinal y ureteral maligna, creemos importante referirnos también al linfedema, por cuanto es frecuente de observar en pacientes con neoplasia de causa ginecológica y su presencia no necesariamente se asocia a la progresión de la enfermedad, sino que en ocasiones ocurre como consecuencia del tratamiento al cual la paciente fue sometida, lo que a muchas de ellas las limita en sus actividades diarias y les afecta de modo negativo en su calidad de vida.

En relación a los tumores de origen ginecológico, es más habitual de observar en mujeres que padecen cáncer vulvar, cervicouterino o endometrial. Se ha reportado una incidencia de 20% de linfedema en este grupo de pacientes. Muchas de ellas han sido sometidas a linfadenectomía pelviana o inguinal, radioterapia o ambos (Figura 79-6). Con la introducción del ganglio centinela como práctica estandarizada y su uso masivo en los distintos centros, se presume que su incidencia debe disminuir.

No existen criterios diagnósticos ni exámenes que permitan hacer una diagnosis de esta complicación con exactitud, lo que redunda en que se carece de una educación apropiada a los pacientes y de medidas de prevención adecuadas, junto con diagnosticarse tarde la mayoría de las veces.

Han aparecido muchas publicaciones sobre el linfedema de extremidades superiores en pacientes con cáncer de mama. En estas, se describe la obesidad como factor de riesgo y se sugiere recomendar actividad física y referir a la paciente para terapia kinésica activa como parte del tratamiento. Sin embargo, la evidencia disponible en pacientes con neoplasias de otro origen es limitada, lo que nos imposibilita entregar recomendaciones precisas en cuanto a la prevención, diagnóstico y tratamiento de esta complicación en este contexto.

**Figura 79-6.** Paciente de 43 años con cáncer cérvico-uterino etapa IIIB diagnosticado e irradiado hace 4 años



Linfedema de extremidad inferior izquierda de pie (A) y en decúbito dorsal (B). Deambulación actual difícil y en forma independiente. Sin evidencias de recidiva de su enfermedad desde el punto de vista oncológico.

## LOS ÚLTIMOS DÍAS

Una vez que se hace evidente que la enfermedad ha avanzado y que el deceso de la paciente se aproxima, los autores de este capítulo estamos convencidos de que el hogar es el lugar donde cada paciente debe enfrentar esta situación, lo que también se relaciona con el deseo de la mayoría de ellas. De acuerdo a las garantías que ofrece el Programa Nacional de Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos de Chile, en la gran mayoría de los casos las pacientes tienen acceso a una amplia gama de medicamentos, incluido servicio de oxígeno domiciliario, por lo que no habría indicación para permanecer en un recinto hospitalario. Reconocemos, eso sí, que para cumplir con el deseo de cada paciente y su respectiva familia, se necesita de profesionales con una formación adecuada en el área, que entiendan que el objetivo final es el confort de la enferma y que estén dispuestos a realizar visitas domiciliarias frecuentes y, además, que exista una forma de comunicación permanente en donde la familia pueda resolver sus dudas o manifestar los cambios que va teniendo la paciente.

Un estudio reciente que compara pacientes que fallecieron en el hospital versus aquellas que lo hicieron en su casa, demostró que en este último grupo hubo mayor paz y menor duelo de parte de las familias. Sin embargo, enfatizan que para poder llevar a cabo esto se requiere una adecuada discusión con el/la paciente acerca de sus preferencias, visitas frecuentes del equipo médico y autorización para ausentarse de su trabajo a los familiares.

En general, las principales causas por las que una paciente no puede fallecer en su domicilio se deben a complicaciones médicas asociadas que impidan un adecuado manejo en el hogar, que no existe el soporte suficiente para recibir los cuidados mínimos necesarios y que la paciente no desee estar allí. En caso de cumplirse cualquiera de las últimas dos situaciones, creemos que la alternativa más adecuada sería el traslado a un hospicio o, en su defecto, a una unidad de cuidados paliativos que, aunque se encuentra dentro de un recinto hospitalario, el manejo que ahí reciben las pacientes es completamente distinto que el que se entrega en una unidad en

donde existen pacientes con patologías curables. En Chile, ningún centro asistencial del país, ya sea público o privado, cuenta con una de estas unidades.

Por lo común, el período que antecede a la muerte de una paciente que padece un cáncer de cualquier causa es un proceso que ocurre de forma gradual y que se caracteriza por el compromiso de su estado general, evidenciado en lo principal por un compromiso progresivo de su capacidad funcional, disminución del apetito y un mayor tiempo de somnolencia, lo que se traduce en mayor tiempo de sueño durante el día. En general, estas tres características pueden ocurrir de manera simultánea o no. No existe un patrón que permita determinar la presencia o ausencia de cualquiera de estas características identificadas.

Desde el punto de vista del cuidado propiamente tal, es importante advertir a las familias y pacientes que la movilidad y la independencia de la paciente se pierden de modo progresivo, por lo que es importante hacerlo saber con anticipación para que se tomen las medidas respectivas, tales como conseguir andadores cuando la paciente mantenga movilización, los cuidados básicos y aseo se deben realizar en la misma cama, utilizar colchones antiescaras, movilizar en forma periódica para evitar úlceras por presión. Desde el punto de vista de los medicamentos, a medida que la situación se agrava, la administración por vía oral se hace más difícil, por lo que uno debe considerar el empleo de vías alternativas, siendo la vía subcutánea la elección, por cuanto tiene igual grado de absorción de medicamentos, su manejo es más fácil y tiene menor riesgo de infección cuando se le compara con la vía intravenosa.

A medida que este compromiso se hace progresivo, el estado de conciencia de la paciente se altera de manera paulatina hasta caer en un estado de confusión, obnubilación, sopor y coma, hasta su fallecimiento definitivo.

Si bien la mayoría de las pacientes presenta este patrón descrito, un porcentaje de ellas desarrolla episodios tales como agitación, delirio,

alucinaciones o convulsiones que alteran su normal estado. Es fundamental advertir de estas situaciones a la paciente y familia, porque en la medida en que sucedan de manera inesperada la forma de enfrentarlas y manejárlas es más difícil. A la vez, es preciso que el médico esté consciente de la ocurrencia de estos episodios para tratarlos de modo oportuno y así evitar que generen mayor temor tanto en la paciente como en su entorno.

Los signos de muerte que uno debe siempre enseñar a la familia son, junto con el cese de la actividad cardíaca y la función respiratoria, pupilas fijas y dilatadas, el color del cuerpo se torna pálido, disminución de la temperatura corporal, se produce relajación muscular y de esfínteres, lo que puede ocasionar liberación de orina o deposiciones, los ojos y la mandíbula permanecen abiertos, y por último, se pueden escuchar ruidos de movimientos intestinales.

Una vez que se ha constatado el fallecimiento de la paciente y emitido el certificado respectivo, es difícil señalar cuándo se termina la relación con la familia. Es deber de cada uno de los miembros de cada unidad dejar abierta la posibilidad que la familia o algunos de ellos se acerque, en caso de cualquier necesidad que tengan. En paralelo, diversas unidades de cuidados paliativos han diseñado talleres de duelo, los cuales muchas veces son grupales.

Antes de finalizar, es nuestro deber manifestar la preocupación que, como autores, tenemos del impacto que genera en cada profesional que se dedica a esta área. Existen trabajos que muestran que 50% de cualquier miembro del equipo manifestará síntomas relacionados con estrés, lo cual representa el área de la medicina que más afectada se encuentra por este problema. Es por esta razón que se recomienda que, tanto a nivel grupal como individual, existan actividades de autocuidado periódicas. El grupo de profesionales que componen la Unidad de Cuidados Paliativos del MD Anderson Cancer Center ha desarrollado un cuestionario de actividades que cada miembro debe realizar, en forma seminal, como medida preventiva (Tabla 79-9).

**Tabla 79-9.** Listado de autocuidado del especialista en cuidados paliativos\*

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ejercicio físico la mayoría de los días.</li> <li>• Comida saludable la mayoría de los días.</li> <li>• Practicar meditación, yoga la mayoría de los días.</li> <li>• Lectura habitual.</li> <li>• Artes, cine o teatro.</li> <li>• Mirar artes visuales.</li> <li>• Reunirse con familiares en persona.</li> <li>• Reunirse con amigos en persona.</li> <li>• Participar en actividades espirituales/religiosas.</li> <li>• Actividades educacionales con profesionales de cuidados paliativos.</li> <li>• Evitar ruidos la mayoría de los días.</li> <li>• Evitar al menos un elemento de distracción.</li> <li>• Alcanzar al menos un objetivo de cuidado autopersonal.</li> </ul> <p><b>Logro completo:</b> ≥ 8/13; <b>Logro parcial:</b> 4-7/13;  &lt; 4/13: Intentar siguiente semana</p>
--

\* Traducida con autorización del Servicio de Cuidados Paliativos, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX.

## CONCLUSIONES

A través de estas líneas hemos pretendido demostrar al lector que los cuidados paliativos dejaron de ser el área de la medicina que se encarga solo de los pacientes al final de sus vidas que fallecen producto de enfermedades incurables. Si bien los especialistas en esta área seguimos dedicados de la paciente que fallece producto de una enfermedad oncológica que se ha vuelto refractaria a cualquier tipo de tratamiento específico, también hemos desarrollado habilidades en el manejo de los distintos síntomas que vamos presentando.

Por otro lado, cada vez existe mayor cantidad de evidencia que soporta que el equipo de cuidados paliativos debe integrarse al cuidado de la paciente en forma precoz en el curso de la enfermedad y no “cuando no hay nada más por hacer”. Dicha integración precoz se ha asociado a una mayor sobrevida, con un aumento de la calidad de vida de las pacientes, junto con la disminución de

los síntomas asociados al estrés y depresión en los cuidadores. Distintos estudios específicos en pacientes ginecológicas demuestran lo mismo.

Asimismo, debemos enfatizar que el éxito de la acción de un equipo de cuidados paliativos/soporte oncológico se basa en la presencia de un grupo multidisciplinario y no que todo el cuidado esté a cargo de una sola persona. La multidisciplinariedad del equipo también responde a las múltiples necesidades que las pacientes, como personas que son, requieren. Esta visión holística del ser humano nos lleva a invitar a todos quienes se sientan interesados en conocer un poco más de la labor que aquí se hace, independiente de su actividad original, se acerquen y manifiesten su interés porque aún faltan muchas personas para dar abasto con la demanda que existe y que, de acuerdo a las estimaciones que indican que la enfermedad oncológica va en aumento, esta seguirá aumentando.

## Lecturas recomendadas

- ACOG. (2015). Committee Opinion No. 617. Obstetrics & Gynecology, 125(1), 261-267.
- Aizer, A. A., Chen, M.-H., McCarthy, E. P., Mendu, M. L., Koo, S., Wilhite, T. J., ... Nguyen, P. L. (2013). Marital Status and Survival in Patients With Cancer. Journal of Clinical Oncology, 31(31), 3869-3876.
- Anthony, T., Baron, T., Mercadante, S., Green, S., Chi, D., Cunningham, J., ... Krouse, R. S. (2007). Report of the Clinical Protocol Committee: Development of Randomized Trials for Malignant Bowel Obstruction. Journal of Pain and Symptom Management, 34(1), S49-S59.
- Baile, W. F., Buckman, R., Lenzi, R., Glober, G., Beale, E. a, & Kudelka, a P. (2000). SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. The Oncologist, 5, 302-311.
- Bakitas, M. a., Tosteson, T. D., Li, Z., Lyons, K. D., Hull, J. G., Li, Z., ... Ahles, T. a. (2015). Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial. Journal of Clinical Oncology, 33(13), 1438-1445.

- Bruera, E., & Hui, D. (2010). Integrating Supportive and Palliative Care in the Trajectory of Cancer: Establishing Goals and Models of Care. *Journal of Clinical Oncology*, 28(25), 4013-4017.
- Dionne-Odom, J. N., Azuero, a., Lyons, K. D., Hull, J. G., Tosteson, T., Li, Z., ... Bakitas, M. a. (2015). Benefits of Early Versus Delayed Palliative Care to Informal Family Caregivers of Patients With Advanced Cancer: Outcomes From the ENABLE III Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 33(13), 1446-1452.
- Ferrel, B. R., Temel, J. S., Temin, S., Alesi, E. R., Balboni, T. A., Basch, E. M., ... Smith, T. J. (2016). Integration of Palliative Care into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, 34.
- Ferris, F. D., Bruera, E., Cherny, N., Cummings, C., Currow, D., Dudgeon, D., ... Von Roenn, J. H. (2009). Palliative Cancer Care a Decade Later: Accomplishments, the Need, Next Steps--From the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology*, 27(18), 3052-3058.
- Gomes, B., Calanzani, N., Koffman, J., & Higginson, I. J. (2015). Is dying in hospital better than home in incurable cancer and what factors influence this? A population-based study. *BMC Medicine*, 13(1), 235.
- Hui, D., & Bruera, E. (2014). A Personalized Approach to Assessing and Managing Pain in Patients With Cancer. *Journal of Clinical Oncology*: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 32(16), 1-7.
- Kelley, A. S., & Morrison, R. S. (2015). Palliative Care for the Seriously Ill. *New England Journal of Medicine*, 373, 747-755.
- Levy, M. H., Smith, T., & Amy Alvarez-Perez. (2015). 2015 NCCN Palliative Care Guidelines. Retrieved from [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- Liberman, D., & McCormack, M. (2012). Renal and urologic problems: management of ureteric obstruction. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 6(3), 316-21.
- Paskett, E. D., Dean, J. a., Oliveri, J. M., & Harrop, J. P. (2012). Cancer-Related Lymphedema Risk Factors, Diagnosis, Treatment, and Impact: A Review. *Journal of Clinical Oncology*, 30(30), 3726-3733.
- Portenoy, R. K., & Ahmed, E. (2014). Principles of opioid use in cancer pain. *Journal of Clinical Oncology*: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 32(16), 1662-70.
- Quill, T. E., & Abernethy, A. P. (2013). Generalist plus Specialist Palliative Care - Creating a More Sustainable Model. *New England Journal of Medicine*, 368(13), 1173-1175.
- Smith, T. J., Temel, S., Alesi, E. R., Abernethy, a. P., Balboni, T. a., Basch, E. M., ... Von Roenn, J. H. (2012). American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: The Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care. *Journal of Clinical Oncology*, 30(8), 880-887.
- Temel, J. S., Greer, J. a., Muzikansky, a, Gallagher, E. R., Admane, S., Jackson, V. a., ... Lynch, T. J. (2010). Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 363(8), 733-742.
- Teunissen, S. C. C. M., Wesker, W., Kruitwagen, C., de Haes, H. C. J. M., Voest, E. E., & de Graeff, A. (2007). Symptom Prevalence in Patients with Incurable Cancer: A Systematic Review. *Journal of Pain and Symptom Management*, 34(1), 94-104.

---

Parte XI  
Medicina Basada  
en la Evidencia



## Capítulo 80

# CONCEPTOS DE MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA EN GINECOLOGÍA

VÍCTOR MIRANDA H.

## INTRODUCCIÓN

La medicina basada en la evidencia (MBE) es una rama de la medicina cuyo principal objetivo es resolver problemas. Generó un cambio en el paradigma de la medicina tradicional en 1992, colocando en un lugar de menor valor la experiencia clínica no sistemática y la fisiopatología racional, y dando preponderancia al examen de la evidencia proveniente de los estudios clínicos, sugiriendo que la interpretación de los resultados de dichos estudios requiere una serie de reglas formales. La medicina basada en la evidencia se basa en dos pilares fundamentales: la jerarquización de la evidencia y que la evidencia por sí sola no es suficiente para la toma de decisiones clínicas. En este capítulo desarrollaré ambas ideas, así como entregaré herramientas que permitan al lector buscar evidencia de buena calidad para la toma de decisiones diarias en el ámbito ginecológico.

## TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS BASADAS EN LA EVIDENCIA

Imagine a una mujer de 80 años con dolor crónico, secundario a un cáncer terminal de ovario. Ella se encuentra en cuidados paliativos y tiene arreglados todos sus asuntos, y se ha despedido de la gente que quiere, y durante la hospitalización desarrolla una neumonía por un agente intrahospitalario. Sabemos y disponemos de evidencia que nos indica que los antibióticos reducen la mortalidad y morbilidad en estos casos. Sin embargo, nos

podríamos cuestionar si dar o no antibióticos en esta paciente en particular, debido a sus circunstancias clínicas. Y si ella así lo pidiera, sería una candidata en definitiva a no tratarla. La toma de decisiones clínicas basadas en la evidencia se compone de diferentes factores como son: circunstancias clínicas, valores y preferencias de los pacientes, evidencia científica y por último la experiencia clínica (Figura 80-1). Si aplicamos esto en el caso anterior nos daremos cuenta de que debemos lograr un equilibrio entre los diversos componentes de la toma de decisiones basada en la evidencia, pero siempre contextualizando nuestra experiencia clínica y la mejor evidencia disponible en nuestras circunstancias clínicas y valores y preferencias de las pacientes.

**Figura 80-1.** Modelo de toma de decisiones clínicas basado en la evidencia



## CICLO DE PRÁCTICA DE LA SALUD BASADA EN LA EVIDENCIA

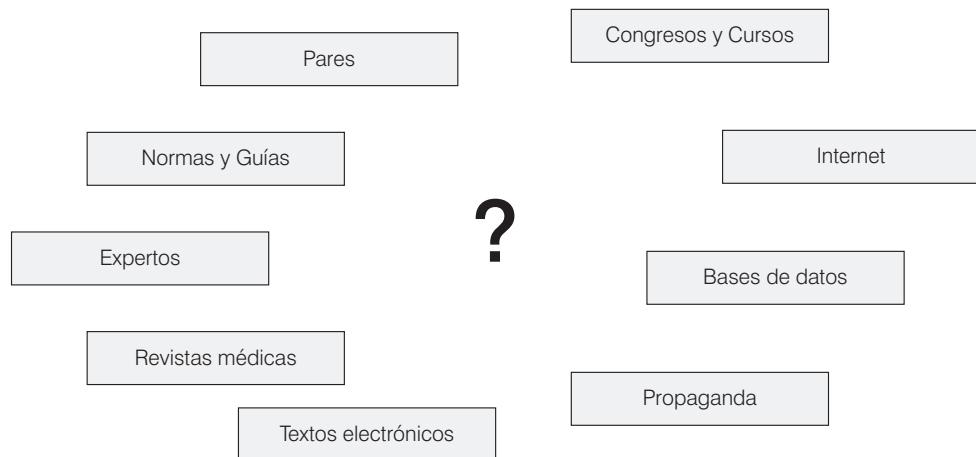
Cuando nos enfrentamos a un problema clínico, tenemos dos formas de enfrentarlo:

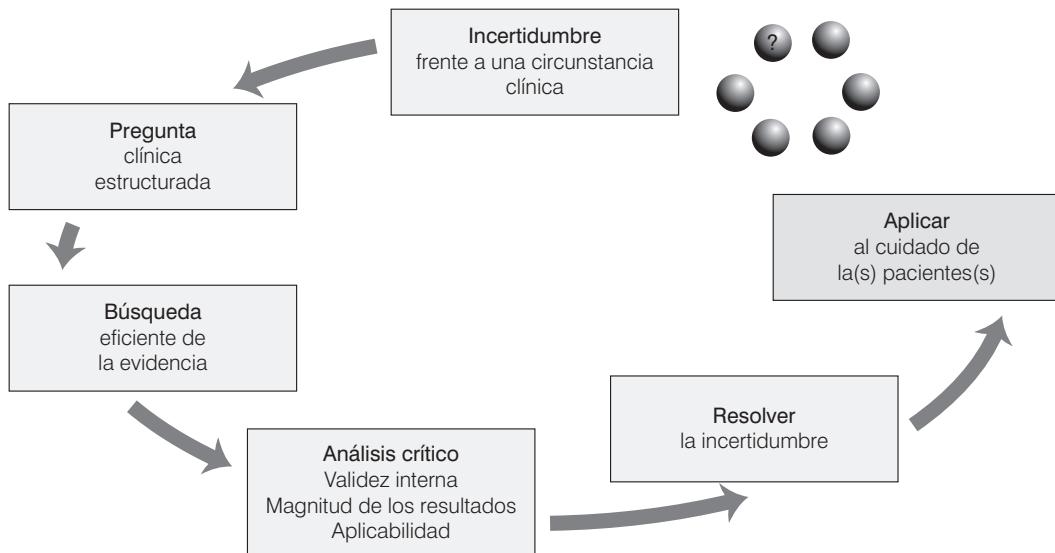
1. **Patrón de reconocimiento:** consiste en ver el problema, por lo general se ubica la probabilidad post-test en el umbral terapéutico, e iniciar el tratamiento. Un buen ejemplo de esta metodología es cuando nos enfrentamos a una paciente con un herpes zóster, nos cuenta la historia de su dolor en la pared torácica urente, sin lesiones en un primer momento, y luego la aparición de vesículas. Al examinarla nos damos cuenta de que corresponde a un herpes, por lo tanto no es necesario solicitar ningún test adicional para iniciar el tratamiento. Esto corresponde a un buen ejemplo de patrón de reconocimiento.
2. **Razonamiento clínico probabilístico:** consiste en un continuum desde la evaluación clínica inicial, generando una probabilidad pretest, recabamos nueva información (examen físico, exámenes de laboratorio adicionales, etc.) que generan una posibilidad postest, si esta no se acerca al umbral terapéutico, solicitaremos más

exámenes, reevaluaremos a nuestra paciente, solicitaremos un interconsulta, entre otras acciones, y con esto obtendremos una nueva probabilidad postest: si esta pasa el umbral terapéutico iniciaremos el tratamiento. Por ejemplo, consulta una paciente de 56 años con una ecografía de rutina solicitada en otro centro que muestra un tumor ovárico de 6 cm, sólido-quístico, con líquido libre en fondo de Douglas. Como con esta información no podemos tomar la decisión de operarla nosotros como ginecólogos generales o derivarla a oncología ginecológica, le solicitamos un CA 125, que resulta en 500. Ahora con esta nueva evidencia postest, la derivamos a oncología, ya que tenemos más certeza de que se trata de una neoplasia maligna.

Estos enfrentamientos clínicos nos llevarán a un ciclo de práctica de salud basada en la evidencia. Dado que no siempre tenemos la certeza o conocimiento del diagnóstico, pronóstico, tratamiento y consecuencias de las patologías a las que nos enfrentamos, es que utilizamos recursos de apoyo para resolverlas (Figura 80-2). Las fuentes de información empleadas con mayor

**Figura 80-2. ¿En qué basamos nuestras decisiones clínicas?**



**Figura 80-3.** Ciclo de práctica de salud basada en la evidencia

habitualidad son preguntar a pares, en especial médicos de mayor experiencia, luego internet, normas y guías clínicas, quedando las otras fuentes relegadas en cuanto a prioridad de uso. El problema es que estas fuentes más utilizadas tienen graves inconvenientes, ya que la mayoría de las veces presentan diferentes tipos de sesgos. Por ejemplo si preguntamos a médicos de mayor experiencia, podríamos encontrar sesgos de memoria, es decir, podría no recordar con exactitud lo que hizo o cómo se resolvió un problema en particular. Otros problemas de preguntar a expertos, es que el médico en cuestión genere conexiones causales no reales, dando muestras pequeñas de pacientes, seleccionadas y recopiladas de información no sistemática.

Por este motivo es que debemos buscar información en fuentes que entreguen resultados de manera lo más certera posible, es decir, minimizando los sesgos y error al azar, que son a la larga las causas de equivocaciones en los estudios. A ello me referiré más adelante en particular.

Siguiendo nuestro ciclo de práctica de salud basada en la evidencia (Figura 80-3), cuando

nos enfrentamos a una incertidumbre clínica debemos hacer una pregunta de modo eficiente, para obtener una respuesta también eficiente. Por lo tanto, nuestro primer paso en este ciclo corresponde a cómo elaborar una pregunta clínica estructurada.

## PREGUNTA CLÍNICA ESTRUCTURADA

Existen dos tipos de pregunta clínicas contestables:

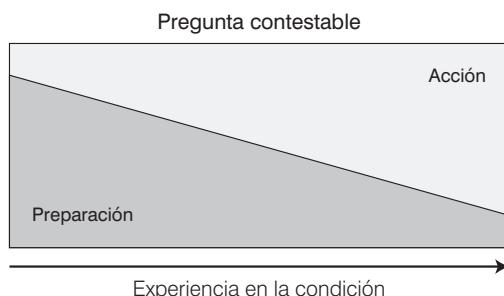
- Pregunta básica o de preparación:** corresponde a aquella pregunta que se compone de una raíz: qué, cuál, cómo, dónde y por qué, y el verbo, más la condición en cuestión. Un ejemplo de este tipo de pregunta sería: ¿qué es la incontinencia de orina de esfuerzo? Este tipo de interrogantes se utilizan por lo general cuando recién conocemos una patología o tema en particular, y es frecuente en estudiantes de los primeros años de medicina, por ejemplo.
- Pregunta clínica o de acción (PICET):** incluye los siguientes conceptos:

- P por paciente o problema
- I por intervención/condición/acción
- C por comparación
- E por evento de interés: medida o resultado clínico (*outcome*)
- T por temporalidad (no siempre es necesario o está presente)

Este tipo de interrogante se utiliza cuando queremos adquirir un conocimiento más específico de un tema, por lo común cuando las preguntas básicas o de preparación ya han sido contestadas. Un ejemplo sería el siguiente: en pacientes con incontinencia de orina de esfuerzo, ¿es mejor una cinta retropúbica que una trans obturatriz en cuanto a dolor postoperatorio inmediato? Podemos darnos cuenta de que incluye todos los componentes de una pregunta de acción: la población: son pacientes con incontinencia de orina de esfuerzo; intervención: cinta retropúbica; comparación: cinta transobturatriz; evento de interés: dolor postoperatorio; y finalmente temporalidad: en el postoperatorio inmediato.

Una vez que definimos con claridad qué tipo de pregunta queremos contestar y aclaramos sus componentes, pasamos a la etapa de búsqueda eficiente de la información (Figura 80-4), y es aquí donde la jerarquización de la evidencia, uno de los pilares de la medicina basada en la evidencia, adquiere una real importancia.

**Figura 80-4. Búsqueda eficiente de la información**



## JERARQUIZACION DE LA EVIDENCIA

Nuestra búsqueda se debe centrar en qué tipo de estudio es el más adecuado para contestar nuestra pregunta. Primero, debemos diferenciar si corresponde a una pregunta que debe ser contestada con un estudio de investigación básica o con algún estudio de investigación clínica.

En la Tabla 80-1 podemos ver diferentes tipos de estudios de investigación clínica.

**Tabla 80-1. Tipos de estudios de investigación clínica**

Investigación básica	
Investigación clínica	
Observacional	Experimental
Series Estudios caso-control Estudios de cohorte Estudios transversales	Estudios controlados Randomizados o ECR
Revisiones sistemáticas	

Por ejemplo, si nuestra pregunta es en relación al pronóstico de una enfermedad, el mejor tipo de estudio para contestar dicha pregunta es uno de cohorte, ya que por su diseño puede seguir pacientes por períodos largos, a diferencia de los ensayos clínicos randomizados (ECR), que por su costo muy pocas veces siguen a los pacientes por períodos prolongados.

Otro ejemplo son las enfermedades raras, donde por su baja prevalencia es imposible reclutar una cohorte de pacientes en un mismo lugar y al mismo tiempo, por lo que los estudios de casos y controles son los más apropiados para responder este tipo de preguntas.

Para evaluar los tratamientos, los ensayos clínicos randomizados son sin duda los estudios de mejor calidad. ¿Pero cómo establecemos que un tipo de estudio es mayor que otro, y por lo tanto podemos jerarquizar la evidencia? Para

responder esta interrogante, debemos remitirnos a la teoría clásica del examen. Esta dice lo que sigue: lo observado es igual a la verdad más el error ( $\text{Observado} = \text{Verdad} + \text{Error}$ ), y el error se puede deber a dos tipos de fuentes: el error sistemático o sesgo y el error por el azar. Estos tipos de errores son los que determinan la calidad de los estudios.

Por ejemplo, en la medida en que aumenta el número de pacientes en un estudio, el error provocado por el azar disminuye. Una forma de graficar esto es el ejercicio de tirar una moneda al aire: si tiramos la moneda 10 veces, la probabilidad de obtener 5 caras y 5 sellos es bastante baja. La única forma de que se distribuyan de manera equitativa o en un 50% cada opción es incrementar el número de veces que lanzo la moneda al aire. Con probabilidad si lanzamos la moneda 1.000 veces nos acerquemos bastante más a 500 caras y 500 sellos. Es por ello que los estudios como las revisiones sistemáticas y metaanálisis están en la parte alta de la jerarquía de los estudios, pues reúnen un mayor número de pacientes al sumar varios estudios.

Por otro lado, la manera de disminuir el error sistemático es mejorar la calidad de los estudios. Por ejemplo, los ensayos clínicos randomizados son tan valorados, porque incluyen una serie

de metodologías que permiten evitar los sesgos, como la aleatorización, o sea, la distribución de los pacientes por azar en diferentes grupos de tratamiento, evitando el sesgo de selección. Otra forma de evitar el sesgo es el ciego, así evita que exista cointervenciones de tratantes o pacientes, si supieran si están tomando un medicamento real o placebo. Así podemos encontrar toda una metodología descrita para evitar sesgos en los diferentes tipos de estudios.

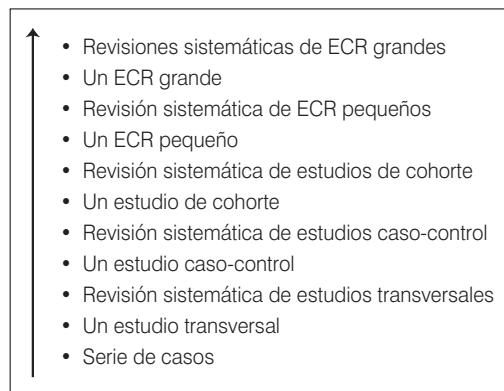
En la Figura 80-5 podemos ver un ejemplo de jerarquización de estudios de terapia.

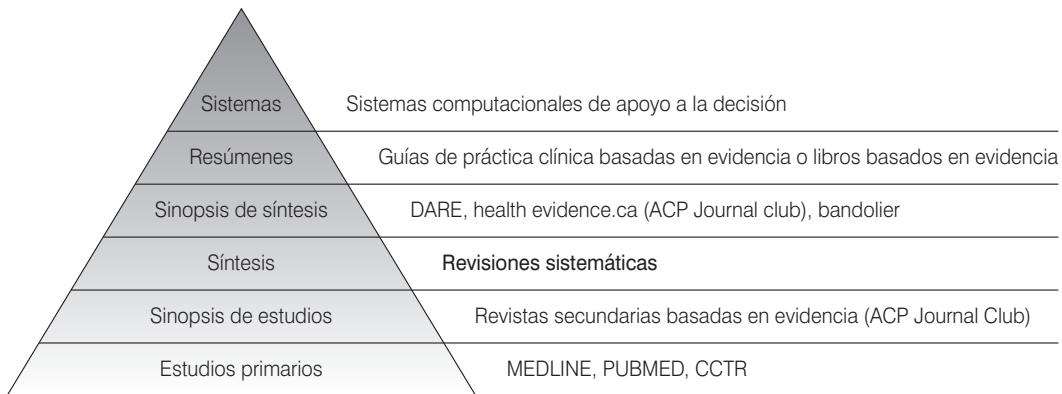
## BÚSQUEDA EFICIENTE DE LA EVIDENCIA

Habiendo ya descrito los diferentes tipos de estudios y el modo en que se jerarquiza la evidencia, describiré cómo y dónde buscar la mejor evidencia para responder nuestra pregunta. No es objetivo de este capítulo ahondar en el análisis crítico de la literatura médica, pero en las lecturas recomendadas existen excelentes capítulos que abordan estos temas, vale mencionar que en la actualidad existen numerosos sitios que entregan la literatura procesada, es decir, el paso de análisis crítico es realizado por expertos, facilitando esta tediosa tarea, que requiere diferentes conocimientos como, por ejemplo, estadística.

Tradicionalmente si queríamos contestar una pregunta estructurada, nuestra principal fuente de información era PUBMED, sin bien es una base de datos de muy buena calidad, y con un importante número de estudios, concentra en lo fundamental estudios primarios, y no es fácil identificar o filtrar la información requerida. En la actualidad disponemos de bases de datos como la Cochrane Library, que si bien no es de acceso universal, dispone de más de cinco mil revisiones sistemáticas de diversos temas; en ginecología, hay 572 revisiones sistemáticas de diferentes temas como incontinencia de orina, cáncer, anticoncepción, trastornos del flujo rojo, entre otros. Cabe destacar la muy buena calidad de estas revisiones sistemáticas y metaanálisis,

**Figura 80-5.** Ejemplo de jerarquía para estudios de terapia



**Figura 80-6.** Evidencia procesada para la toma de decisiones clínicas

dada la excelente metodología y rigurosidad de la base de datos Cochrane. Por lo tanto, es una muy buena fuente de búsqueda de información, porque como vimos con anterioridad, son las revisiones sistemáticas y metaanálisis un tipo de estudio que se encuentra en lo alto de la jerarquización de la evidencia.

El concepto de evidencia procesada, como ya lo mencioné, se refiere a centros especializados que se ocupan de revisar, agrupar y evaluar en términos críticos la literatura disponible en relación a un tema en particular. Si bien es imposible que abarque todo, y por ello aún necesitamos estudios primarios para contestar ciertas preguntas, cada vez hay más tópicos disponibles. En la Figura 80-6 podemos ver diferentes ejemplos de evidencia procesada y dónde encontrarlos.

Los sistemas computacionales de apoyo son programas que concentran la evidencia y permiten tomar decisiones de exámenes a solicitar, tratamientos a iniciar o pronóstico para cada paciente en particular, ingresando información de dicho paciente.

Cada vez más, las sociedades científicas se preocupan de elaborar guías de práctica clínica basada en la evidencia, y una forma fácil de encontrar dicha información es mediante el uso de metabuscadores. Estos corresponden a sitios

de internet cuyo objetivo es reunir información de diferentes bases de datos como PUMED, LILACS, Cochrane, etc. Entregan de manera amigable los resultados, facilitando la identificación entre revisiones sistemáticas, estudios primarios, guías de práctica clínica, sinopsis de síntesis. Dos metabuscadores de muy buena calidad son Epistemonikos y TripDatabase, y sus direcciones de internet son: <http://www.epistemonikos.org/> y <http://www.tripdatabase.com/>

## CONCLUSIÓN

En la actualidad estamos enfrentados a tomar decisiones médicas con un importante número de información disponible y que cambia de manera continua. La medicina basada en la evidencia (MBE) se encarga de entregarnos herramientas para que esta toma de decisiones sea basada en evidencias de buena calidad, no olvidando nuestro contexto clínico, valores y preferencias de los pacientes, así como la experiencia.

Es importante ordenarnos, elaborando una pregunta contestable, y buscando de modo eficiente la literatura médica disponible, con el objetivo de entregar a nuestros pacientes una medicina de buena calidad y que cumpla con sus necesidades.

### Lecturas recomendadas

- Guyatt G. Users Guide to The Medical Literature, JAMA evidence. Second edition.
- Hulley, SB. Designing Clinica Research. Third edition. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- Devereaux PJ, Yusuf S. The evolution of the randomized controlled trial and its role in evidence-based decision making. *J Intern Med.* 2003; 254 (2): 105-113.